

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N°

198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri BROCARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Janvier 1910, à NICE (Alpes-Maritimes)

PHYSIO-PATHOLOGIE
DE
L'INNERVATION HÉPATIQUE
LES HÉPATITES EXPÉRIMENTALES
D'ORIGINE SYMPATHIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE
DES MALADIES INFECTIEUSES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri BROCARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Janvier 1910, à NICE (Alpes-Maritimes)

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE LES HÉPATITES EXPÉRIMENTALES D'ORIGINE SYMPATHIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE
DES MALADIES INFECTIEUSES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEZ.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
	LOEPEP.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGELOT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	MM.
BARIETY	Pathologie	médicale.	DE GAUDART
BENARD Henri	Pathologie	médicale.	D'ALLAINES
BERNARD Et.	Pathologie	médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.)	Hydrologie.		GAYET
BOULIN	Pathologie	médicale.	GIROUD
BULLIARD	Histologie.		HAGUENEAU ...
CATHALA	Pathologie	médicale.	HALPHEN
CHEVALLIER	Pathologie	médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie	médicale.	HUGUENIN
DOGNON.....	Physique.		JOANNON
FEY	Urologie.		LACOMIE
FUNK- BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	LANTUEJOL ...
GALLIARD	Parasitologie.		LAROCHE Guy.
GASTINEL	Bactériologie.		LELONG
			Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (Mlle J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OVERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.)..	Ophthalmologie.
RICHER	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR.....	
LIAN	
PASTEUR-	
VALLERY-RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	
ECALLE	
LE LORIER	} Clinique obstétricale
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MES PARENTS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMIERRE
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

En hommage de ma reconnaissance
et de mon dévouement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN REILLY

Qui m'a suggéré ce sujet de travail
et m'a constamment guidé dans sa
réalisation, en hommage de ma grati-
tude et de mon attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R.-J. WEISSENBACH
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. JACOB
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TINEL
Médecin de l'Hôpital Beaujon

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TROISIER

Professeur agrégé à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Laënnec

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR C. LIAN

Professeur agrégé à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

Professeur agrégé à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAPORTE
Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. BARIETY
Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. BASCH
Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1927-28 MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
1928 MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
1928 MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

Externat :

1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET
1930 MONSIEUR LE DOCTEUR RIVET
1931 MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH

Internat :

1932 MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB
1933 MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL
1933-34 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
1934-35 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER
1935-36 MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LIAN
1936-37 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE

INTRODUCTION

Au cours de l'année où nous avons eu l'honneur d'être l'interne de notre Maître, le Professeur Lemierre, nous avons eu l'occasion d'assister à une série de recherches poursuivies dans son laboratoire, par M. J. Reilly et ses collaborateurs, sur la pathogénie de la dothiéntérie et le rôle du système neuro-végétatif dans le déterminisme de ses lésions. Des recherches effectuées il résultait, en effet, que l'introduction au contact du nerf splanchnique de quantités minimales d'endotoxine paratyphique reproduisait les lésions intestinales de la dothiéntérie, que, d'autre part, d'autres toxiques, de nature des plus diverses, étaient capables d'avoir la même action.

Dès le début de ces expériences, M. Reilly remarqua que les lésions ainsi produites ne se limitent pas à l'intestin, ni même au tube digestif. En particulier, il nota dans un certain nombre de cas d'importantes altérations du parenchyme hépatique. C'est de l'étude de ces dernières qu'il nous chargea. Nous le fîmes en liaison étroite avec nos collègues Laplane, Frumusan, Friedmann, Comte, Mlle Ladet, dont les recherches ont porté sur des applications différentes des constatations primordiales de notre maître J. Reilly.

Le cours de notre expérimentation nous a permis de vérifier et de préciser l'existence de lésions hépatiques plus ou moins graves à la suite d'injection de produits toxiques à des doses considérablement inférieures à la dose toxique ordinaire, lorsque ces substances sont déposées au contact de certaines portions du système nerveux végétatif. C'est cette constatation expérimentale qui constitue le centre de notre étude.

L'introduction d'une telle notion heurte les conceptions qui ont habituellement cours sur les hépatites expérimentales et,

d'une façon plus générale, sur la pathogénèse des lésions organiques viscérales. Mais l'étonnement que nous pouvions avoir lorsque, en 1933, nous rédigeons nos premiers protocoles expérimentaux, a été dissipé par l'orientation médicale qui s'est manifestée depuis cette époque. D'un point de vue strictement hépatique, la notion d'hépatite par intolérance, par sensibilisation, prend chaque jour davantage droit de cité. Dès l'instant qu'on admet leur existence, il est moins choquant de supposer que certaines lésions du foie peuvent être produites par une réaction spéciale du système nerveux hépatique. D'autre part, les recherches de M. Reilly et de ses collaborateurs, celles de divers autres expérimentateurs prouvent chaque jour davantage l'importance du rôle du système nerveux végétatif dans des syndromes divers, pulmonaires, intestinaux, utérins, pancréatiques. Enfin une leçon inaugurale récente attirait l'attention sur l'importance des troubles fonctionnels en pathologie et insistait sur le rôle majeur que joue le système nerveux dans leur constitution. Aussi, à l'heure où nous le publions, ce travail ne fait plus figure d'isolé comme il pouvait le paraître lorsque nous en avons rassemblé les premiers éléments.

Lorsqu'il nous a fallu donner à l'exposé de nos recherches une forme définitive, nous avons mené une enquête bibliographique, afin de voir si quelque travail du même ordre avait déjà été entrepris. Nos recherches, à ce point de vue, ont, dans l'ensemble, été négatives : c'est à peine si nous pouvons rapprocher de notre expérimentation les études poursuivies dans ces dernières années par quelques auteurs allemands sur le rôle du système nerveux dans la dégénérescence graisseuse du foie.

Mais notre enquête nous a permis de nous rendre compte que le rôle physio-pathologique de l'innervation hépatique avait depuis une quinzaine d'années fait l'objet dans divers pays étrangers d'études d'un incontestable intérêt. La conception qui découle de ces recherches apparaît notablement différente de celle surtout mécaniste qui a ordinairement cours en France. Aussi avons-nous pensé que notre travail expérimental serait à sa place au sein d'une étude plus générale consacrée au rôle physiologique et pathologique de l'innervation hépatique. Nous avons donc cru utile de donner une vue

d'ensemble des recherches auxquelles ce rôle a donné lieu, afin de faire le point de ce qu'on sait aujourd'hui de l'innervation hépatique et d'en déduire les conséquences qui peuvent être tirées, les hypothèses que nous pouvons formuler, en l'état actuel de nos connaissances.



CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

Avant d'aborder l'étude du rôle physio-pathologique de l'innervation hépatique, nous croyons utile de rappeler l'état de nos connaissances sur son anatomie.

L'étude anatomique de l'innervation hépatique a fait l'objet de nombreuses recherches. La constatation peut-être la plus importante, qui s'en dégage, est sa grande richesse.

Ces études, à vrai dire, ont surtout été orientées vers la détermination exacte de la situation des diverses branches nerveuses qui se rendent au foie. Les dissections des anatomistes, en effet, ont permis de localiser d'une façon très précise la position de ces nerfs dans le pédicule hépatique, de déterminer leurs rapports avec les autres éléments de cette région si importante en chirurgie. Beaucoup moins certaines sont nos connaissances sur la destinée intra-hépatique ainsi que sur l'origine et la nature réelle de ces nerfs. Bien des points en sont encore discutés.

Nous envisagerons dans ce rappel anatomique :

— tout d'abord l'anatomie macroscopique des nerfs qui se rendent au foie,

— puis l'anatomie microscopique des nerfs et de leurs terminaisons dans l'intérieur du foie.

A. — ANATOMIE MACROSCOPIQUE DES NERFS DU FOIE

L'étude descriptive des nerfs qui se rendent au foie a abouti de bonne heure à des résultats que les recherches récentes n'ont fait, dans l'ensemble, que confirmer.

C'est à CRUVEILHIER (1837) que revient la première description systématique des nerfs du foie et leur division en un plexus antérieur et un plexus postérieur. Sa description a été confirmée par LUSCHKA (1863) et par SAPPEY (1877).

Ces travaux classiques ont été complétés par les nombreuses études qu'à suscitées l'anatomie du plexus solaire, notamment par la thèse de LAIGNEL-LAVASTINE (1902), et par les recherches que nous devons à RIO-BRANCO (1912) sur l'anatomie du tronc cœliaque.

Plus récemment enfin, l'étude anatomique des nerfs du foie a été reprise dans deux travaux d'une grande précision : celui de LATARJET, BONNET et BONNIOT (1920) et celui de RAIGORODSKY (1928).

Si nous y ajoutons les études moins particulières à cette question que nous devons à WALTHER, à HOVELACQUE, nous aurons passé en revue les principales sources de nos connaissances sur l'anatomie des nerfs du foie.

C'est en nous basant sur ces diverses recherches que nous allons décrire rapidement la disposition des nerfs du foie, en les classant en trois groupes d'importance très inégale :

- le plexus hépatique,
- les branches hépatiques du pneumogastrique gauche,
- les branches hépatiques du phrénique.

I. — Plexus hépatique

Représentant le groupe de beaucoup le plus important des nerfs qui se rendent au foie, le plexus hépatique est constitué par l'ensemble des filets nerveux qui, venus du plexus solaire, atteignent le foie en suivant les autres éléments du pédicule hépatique.

Ces éléments divisent assez nettement le plexus hépatique en deux parties, l'une antérieure, l'autre postérieure ; cette distinction s'étend d'ailleurs à l'aspect macroscopique même du plexus, à l'origine de ses nerfs et, peut-être, à leur destinée hépatique.

1° Plexus hépatique antérieur

La plupart des racines de ce plexus viennent du ganglion semi-lunaire gauche. Elles partent de son extrémité interne, ou, s'il est morcelé, de son fragment interne. Au nombre de 3 ou 4, volumineuses, ces racines croisent pour la plus grande partie la face antérieure du tronc cœliaque, passant au-dessus ou au-dessous de la coronaire stomachique. Une faible part, seulement, passe au-dessous du tronc cœliaque.

Des racines moins importantes proviennent du ganglion semi-lunaire droit, sous forme de quelques branches très courtes.

D'autre part, le pneumogastrique droit abandonne directement un ou plusieurs filets qui passent en avant des autres éléments du plexus solaire et se jettent dans le plexus hépatique antérieur.

La réunion de ces diverses racines forme, presque dès l'origine de l'artère hépatique, un véritable plexus. Cette artère est en effet entourée par un certain nombre de filets reliés entre eux par des anastomoses surtout nombreuses vers l'origine du plexus. La plupart de ces filets restent sur sa face antérieure, la débordant soit vers le haut, soit vers le bas. Un très petit nombre seulement est situé derrière l'artère.

Lorsque l'artère hépatique se divise, chacune de ses branches est suivie par un groupe de filets nerveux qui pénètre avec elle dans le foie. D'autres filets, moins nombreux, entrent dans la glande d'une façon indépendante, surtout par la partie gauche du hile hépatique.

Rappelons que de ce plexus antérieur partent des rameaux qui suivent l'artère gastro-duodénale, d'autres qui atteignent directement le pylore et d'autres destinés au canal cholédoque.

Enfin, un nerf, ou plutôt un plexus nerveux, l'abandonne, qui atteint la vésicule en suivant l'artère cystique ou en croisant isolément le triangle inter-hépatocystique : c'est le nerf interne de la vésicule de LATARJET.

2° Plexus hépatique postérieur

Son origine est bien différente de celle du plexus hépatique antérieur. Sa source essentielle est en effet le ganglion semi-lunaire droit, d'où partent trois ou quatre troncs nerveux.

Jamais, d'après les dissections de CRUVEILHIER, de WALTHER, d'HOVELACQUE, le pneumogastrique droit ne donne directement de rameaux au plexus postérieur.

L'aspect du plexus hépatique postérieur contraste avec celui de l'antérieur. En effet, il est constitué par trois ou quatre gros nerfs presque rectilignes, peu ou pas anastomosés entre eux. Moins que n'importe lequel des nerfs viscéraux, dit WALTHER, ces nerfs méritent le nom de plexus.

Ils viennent se placer à la face postérieure de la veine porte, se dirigeant en haut et à droite. Ils la longent ou, plus souvent, la croisent obliquement. Aussi débordent-ils fréquemment son bord externe et viennent-ils se mettre en rapport intime avec les voies biliaires. LATARJET, BONNET et BONNIOT ont insisté sur ce rapport et considèrent que le plexus postérieur est satellite, non de la veine porte, comme le disait CRUVEILHIER, mais des canaux biliaires. Ils proposent de donner le nom de nerf postérieur du cholédoque au plus externe d'entre eux.

Arrivés au foie, ces nerfs pénètrent dans la partie droite du hile hépatique.

Ce plexus postérieur donne, d'autre part, diverses branches au pancréas, au duodénum, au cholédoque et à la vésicule biliaire.

Enfin, il faut ajouter que les deux plexus ne restent pas strictement indépendants mais s'unissent par quelques anastomoses qui croisent soit le flanc droit, soit plutôt le flanc gauche du pédicule.

3° Systématisation du plexus hépatique

LATARJET, confirmé par WALTHER, a opposé presque point par point, les deux plexus.

L'antérieur, né du ganglion semi-lunaire gauche, à trajet pré-artériel, à aspect plexiforme, se terminerait dans le lobe gauche du foie.

Le postérieur, né du ganglion semi-lunaire droit, à trajet rétro-portal et rétro-biliaire, constitué par des troncs rectilignes isolés, se terminerait dans le lobe droit du foie.

4° Variations causées par des anomalies de l'artère hépatique

WALTHER, ayant observé un cas d'artère hépatique unique née de la mésentérique supérieure, a pu conclure à l'indépendance des systèmes nerveux et artériel. Le plexus hépatique, en effet, gardait son origine et son trajet habituels, ne rejoignant l'artère hépatique que lorsqu'elle atteignait sa situation normale ; aucun filet nerveux hépatique ne venait du plexus mésentérique.

RAIGORODSKY, d'une part, CORDIER et COULOUMA, d'autre part, ont étudié systématiquement les modifications apportées aux nerfs du foie par la duplicité de l'artère hépatique. L'existence d'une artère anormale du lobe droit, venue de la mésentérique supérieure, n'apporte pas de modification notable, aucune branche nerveuse ne venant du plexus mésentérique supérieur. Au contraire, dans les cas d'une artère anormale du lobe gauche, venue de la coronaire stomachique, on assiste à la constitution d'un plexus satellite de l'artère accessoire, auquel prennent part des filets solaires et des branches venant directement des deux pneumogastriques, surtout du gauche

II. — Branches hépatiques du pneumogastrique gauche

Ce nerf fournit un certain nombre de branches qui se rendent directement au foie. Elles se détachent près du cardia, en même temps que les premiers rameaux gastriques. Elles

pénètrent dans la partie supérieure et gauche du petit épiploon, contribuant à lui donner l'aspect qui lui a valu le nom de *pars condensu*. Dans cet épiploon, elles se portent en bas et à droite en décrivant une courbe à concavité inférieure située devant le lobule de Spiegel. Elles atteignent enfin la partie gauche du hile hépatique. A ce moment, certains de ces filets pénètrent directement dans le foie, d'autres s'anastomosent avec le plexus hépatique.

LATARJET, BONNET et BONNIOT décrivent un nerf unique, le nerf gastro-hépatique, relié à son origine au pneumogastrique droit et au plexus de la coronaire stomachique par plusieurs anastomoses qui donnent à l'origine du nerf un aspect plexiforme. D'autre part, ces auteurs distinguent dans la terminaison de ce nerf des rameaux ascendants se rendant au lobe gauche du foie et un rameau descendant suivant d'une façon rétrograde le bord gauche du pédicule hépatique et s'anastomosant avec des branches du plexus cœliaque. Certaines des fibres contenues dans ce filet se rendraient à l'estomac par ce chemin détourné.

Cette description a été critiquée par HOVELACQUE, pour lequel le pneumogastrique gauche donnerait toujours au foie 3 ou 4 rameaux, de sorte qu'on ne saurait parler de nerf gastro-hépatique. Cet anatomiste déclare, de plus, n'avoir jamais constaté de filet descendant.

La description de LATARJET a été, au contraire, sensiblement confirmée par RAIGORODSKY, qui admet que le pneumogastrique gauche envoie au foie un nerf unique, *ramus hepaticus nervi vagi* ; mais ce nerf serait accompagné par des rameaux venus du vague droit et par des rameaux sympathiques issus du plexus de la coronaire stomachique. Ces divers rameaux se détacheraient près du cardia et gagneraient le foie à travers le petit épiploon.

Quant à GREVING, il décrit plusieurs rameaux (*rami hepatici nervi vagi*), qui atteignaient directement le lobe gauche du foie, sans parvenir au hile.

III. — Branches hépatiques du phrénique

Contrairement aux nerfs précédents, il ne s'agit là que d'une source d'innervation discutée et, en tout cas, très accessoire.

LUSCHKA admit que le phrénique droit participait à l'innervation du foie. Pour cet auteur le plexus diaphragmatique contiendrait à la fois des fibres sympathiques et des fibres phréniques. Or plusieurs de ces fibres atteindraient non seulement le péritoine hépatique, mais le parenchyme lui-même à travers le ligament coronaire.

Cette contribution du phrénique à l'innervation du foie n'a guère été admise par les divers anatomistes qui se sont occupés de la question. Elle paraît douteuse à HOVELACQUE.

RAIGORODSKY a repris cette étude et il conclut, au contraire, que le phrénique droit donne des rameaux au foie avec une notable fréquence. Il ne le fait d'ailleurs qu'après s'être anastomosé avec le sympathique, de sorte que de tels rameaux nerveux seraient de nature mixte. Pour cet auteur, les filets du phrénique parviendraient au foie, non seulement par sa face postérieure, mais aussi, quelquefois, par le hile. RAIGORODSKY a même vu, dans un cas, des filets du phrénique gauche atteindre le foie.

B. — ANATOMIE MICROSCOPIQUE DES NERFS DU FOIE

Si la dissection des nerfs du pédicule hépatique est surtout importante pour le chirurgien qui doit aborder les voies biliaires, c'est pour le physiologiste que l'étude histologique des nerfs du foie présente tout son intérêt.

Les premiers examens microscopiques de ces nerfs furent faits par PFLÜGER (1869) au moyen de l'imprégnation osmique. Puis vinrent les recherches effectuées à l'aide de la coloration au chlorure d'or par NESTEROWSKY (1875), KOLATSCHEWSKY (1877), RANVIER (1886), MACALLUM (1887), RATTONE (1888). Ces différents auteurs décrivirent des réseaux nerveux intra-hépatiques singulièrement riches, s'étendant entre les cellules et donnant des ramifications jusque dans l'intérieur de celles-ci.

Mais, en réalité, ces anciennes descriptions n'ont aucune valeur, car ce sont les réseaux fibrillaires du foie que ces auteurs ont pris pour des fibres nerveuses. Il faut en arriver

à l'introduction de la méthode d'Ehrlich en histologie pour avoir des documents dont on puisse vraiment tenir compte. Citons en particulier les recherches de KOROLKOW (1893), de BERKLEY (1893), de WOLFF (1902-1905), de TRICOMI ALLEGRA (1904). Ces divers histologistes ont décrit dans l'intérieur du foie un certain nombre de réseaux dont l'existence a été confirmée par les recherches plus récentes.

Parmi celles-ci, on doit retenir le travail de GREVING (1924) et surtout celui de RIEGELE (1928). C'est essentiellement sur les constatations de ce dernier auteur, qui employa des techniques histologiques diverses et étudia des foies d'hommes et de différents animaux, que nous basons cette description.

Nous n'insisterons pas sur l'aspect histologique des nerfs situés dans le pédicule hépatique et dans le hile du foie. L'étude des coupes, à ce niveau, ajoute seulement aux données de la dissection la notion que la plupart des fibres qui arrivent au foie sont sans myéline ; seul un petit nombre d'entre elles est à myéline.

Dans l'intérieur même du foie, il faut distinguer les fibres nerveuses qui sont en rapport avec les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires, d'une part, et, d'autre part, les fibres des espaces interlobulaires et celles qu'on trouve dans l'intérieur même des lobules. Il est logique de penser que ces deux groupes de fibres ont des rôles fonctionnels différents.

Dans la paroi des vaisseaux et des canalicules biliaires, on trouve toujours un riche réseau nerveux. Sa disposition est sensiblement la même, quelle que soit la nature du vaisseau ou du canalicule. On voit, dans l'adventice, des faisceaux nerveux s'anastomosant en un riche plexus. Ces anastomoses se font ordinairement d'une façon oblique, ce qui, comme le fait remarquer RIEGELE, permet les changements de calibre du vaisseau ou du canalicule. Du plexus ainsi formé se détachent des fibres isolées, qui pénètrent dans la tunique moyenne et s'insinuent entre les cellules musculaires à la surface desquelles elles se terminent. Certaines fibres peuvent même être suivies jusqu'au niveau des cellules endothéliales. Il est évident que le système que nous venons de décrire doit avoir essentiellement un rôle vaso-moteur.

Dans le tissu conjonctif interlobulaire, d'autres fibres constituent d'importants réseaux. Ils s'insinuent entre les vais-

seaux et les canaux biliaires. Ils se composent de fascicules réunis entre eux par de plus ou moins riches anastomoses. De ces réseaux interlobulaires, partent des fibres qui pénètrent dans l'intérieur même des lobules.

Elles forment alors les réseaux intralobulaires, dont la première description exacte est due à KOROLKOW. Ces réseaux sont formés de fines fibres qui courent le long des travées hépatiques, entre celles-ci et la paroi des capillaires. Elles présentent de fréquentes divisions et s'anastomosent entre elles. En certains points, elles se renflent sous forme de varicosités.

Les réseaux intertrabéculaires ainsi formés ont avec les cellules étoilées et les cellules parenchymateuses des rapports dont la connaissance exacte est d'une grande importance.

RIEGELE a vu des cellules de Kupffer entourées de réseaux de fibrilles nerveuses. Il a même vu de telles fibrilles traverser le cytoplasme de ces cellules et se mettre en rapport étroit avec leur noyau.

De même, cet auteur a constaté que les cellules parenchymateuses sont entourées d'un réseau de fibrilles nerveuses, qui par endroit se renflent pour former des sortes de « plaquettes » intimement unies à la paroi cellulaire, analogues aux renflements en forme de boutons décrits par BERKLEY. RIEGELE a considéré que ces « plaquettes » constituaient l'organe de transmission de l'influx nerveux sur les cellules.

Un point reste en litige : c'est la pénétration intra-cellulaire des fibres nerveuses. Ni KOROLKOW, ni GREVING ne l'ont observée et ils considèrent le réseau intralobulaire comme terminal. Au contraire, TRICOMI ALLEGRA décrivit la pénétration des fibres nerveuses à l'intérieur même des cellules, où elles formaient un plexus en rapport avec le noyau lui-même. De telles formations n'ont pas été retrouvées par WOLFF, non plus que par les histologistes qui reprirent l'étude de cette question. RIEGELE n'observa pas, d'une façon générale, de terminaisons nerveuses intra-cellulaires ; dans deux cas seulement, il vit une fibrille nerveuse pénétrer dans une cellule hépatique, où elle se terminait par un renflement en forme de massue.

Quoi qu'il en soit, qu'il y ait pénétration intracellulaire ou seulement contiguïté au niveau d'un élargissement de la fibre nerveuse en forme de plaquette, on voit que les cellules hépatiques ont avec les nerfs un rapport étroit. Il est impossible

qu'un rôle important ne soit pas dévolu aux formations nerveuses péri ou intra-cellulaires décrites par les histologistes.

Ajoutons enfin que SCHMINCKE donna, en 1907, la description d'une cellule ganglionnaire intra-hépatique qu'il aurait observée dans un cas. Jamais un tel élément n'a été retrouvé, ni par GREVING, ni par RIEGELE.

Ces diverses notions ont été confirmées par un travail récent de KUBO (1933), qui décrit les divers plexus classiques, mais n'a jamais observé de pénétration dans les cellules hépatiques. Cet auteur croit, d'autre part, avoir observé des cellules ganglionnaires dans le foie.

La partie la plus originale du travail de KUBO est l'essai de systématisation des nerfs intra-hépatiques par des expériences d'intoxication et de section nerveuse. Etudiant les dégénérescences nerveuses produites par diverses substances, KUBO conclut que la majorité des fibres nerveuses intra-hépatiques est de nature sympathique, mais qu'un certain nombre appartient au système parasympathique. Il déduit de ses expériences de section des pneumogastriques et des splanchniques que toutes les fibres nerveuses intra-hépatiques sont des fibres post-ganglionnaires. Le siège essentiel de synapse serait dans les ganglions coeliaques, tant pour les fibres sympathiques que parasympathiques.

Enfin, KUBO a étudié les différences de sensibilité des fibres nerveuses intra-hépatiques à l'action de divers toxiques. Les réseaux intralobulaires seraient plus sensibles que les réseaux interlobulaires faits de fibres plus grosses. Parmi les substances qu'il a utilisées, le plomb s'est avéré une des plus toxiques.

C. — CONCLUSION

De cette courte étude anatomique, se dégage la notion que le foie reçoit une riche innervation mixte. *L'élément sympathique, le plus important, provient des splanchniques* et, après relai dans les ganglions semi-lunaires, parvient au foie *en passant presque entièrement par le plexus hépatique*. L'apport parasympathique, plus réduit, provient essentiellement du

pneumogastrique ; le synapse, moins évident anatomiquement, doit se faire également dans les ganglions cœliaques ; la voie d'arrivée est plus complexe et, en particulier, une partie importante des fibres parasympathiques arrive au foie par le nerf gastro-hépatique. Ces diverses fibres doivent être considérées comme *post-ganglionnaires* et il ne semble pas se greffer sur elles de ganglions viscéraux : les micro-ganglions vus dans le pédicule hépatique semblent être en rapport avec les voies biliaires et l'existence de cellules ganglionnaires intrahépatiques a, dans l'ensemble, été niée par les histologistes.

Dans l'intérieur du foie, les nerfs se divisent en deux parties essentielles. L'une est constituée par des fibres qui pénètrent dans l'adventice des vaisseaux et des canalicules biliaires et *se mettent en rapport avec leurs cellules musculaires et même endothéliales*. L'autre forme d'abord des plexus interlobulaires, puis des plexus intralobulaires et *leurs terminaisons se mettent en connexion intime avec les cellules étoilées et parenchymateuses*, soit par simple contiguïté au niveau d'élargissements de fibres en « plaquettes », soit, peut-être, par véritable pénétration intra-cellulaire des fibres.

L'anatomie nous permet par conséquent de supposer déjà que le rôle des nerfs hépatiques doit être double : vaso-moteur, d'une part ; cellulaire, de l'autre, c'est-à-dire probablement à la fois sécréteur et trophique. Ces différents influx reçus par le foie doivent être d'origine à la fois sympathique et parasympathique, mais l'anatomie fait déjà prévoir que l'influx sympathique sera prédominant.

Quant aux étages supérieurs de l'innervation hépatique, l'anatomie ne permet pas de les étudier d'une façon spéciale. Seules la physiologie et la pathologie permettront de préciser quels sont ceux des centres de la vie végétative qui agissent sur le foie.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

L'étude du rôle physiologique de l'innervation hépatique, élément préalable indispensable à celle du rôle de cette innervation en pathologie, n'a guère été jusqu'ici poursuivie d'une façon bien systématique, du moins en France. On ne trouve dans les traités de physiologie que quelques lignes consacrées à cette question. Encore la conclusion en est-elle presque toujours que le système nerveux végétatif a sur le foie une action essentiellement vaso-motrice. Sans nier absolument toute influence nerveuse directe sur la cellule hépatique, on la met ordinairement en doute, ou encore on se contente d'opposer deux expériences fragmentaires à résultats discordants.

Une telle position n'est plus adoptée par un grand nombre d'auteurs étrangers. Au Congrès de Wiesbaden de 1922, MÜLLER et GREVING, commençaient leur rapport consacré à l'innervation du foie par cette phrase : « On ne peut trouver d'exposé général sur l'innervation du foie, ni au point de vue anatomo-histologique, ni au point de vue physiologique ». Et déjà, après avoir rappelé un certain nombre de recherches expérimentales et de constatations anatomiques et histologiques, ces auteurs concluaient : « De toutes ces considérations il résulte non seulement que le foie modifie le matériel nutritif apporté par le courant sanguin, mais encore qu'il fait ce travail sous le contrôle des nerfs qui l'abordent ».

Il est possible aujourd'hui d'être beaucoup plus formel qu'en 1922. Depuis cette date, en effet, de nombreuses recherches ont été consacrées à la physiologie de l'innervation hépatique. Ces recherches, que nous devons surtout aux physiologistes allemands, italiens, russes, japonais, éclairent cette question d'un jour nouveau.

Certes, l'action vaso-motrice est la plus aisée à mettre en évidence des diverses influences exercées sur le foie par le système végétatif. D'autre part, il est certain que des modifications vaso-motrices peuvent produire des perturbations dans la plupart des fonctions du foie. Mais il apparaît des recherches physiologiques récentes que le rôle du système nerveux hépatique ne saurait être limité à cette action mécanique et qu'il doit être étendu à l'activité même de ses cellules ; il est, en effet, susceptible de produire des perturbations diverses de leurs fonctions métaboliques et sécrétrices, ainsi que des modifications histologiques.

C'est une synthèse de la physiologie de l'innervation hépatique, telle qu'elle ressort surtout des recherches de ces dix dernières années, que nous voulons tenter ici avant d'aborder le rôle de cette innervation en pathologie.

Nous tenons d'abord à préciser que nous n'étudierons que l'action du système végétatif sur le foie, sans envisager l'action inverse. Cette dernière, bien que très mal connue, existe pourtant.

CANNON et ses collaborateurs, en effet, ont démontré que le foie sécrétait une hormone analogue à l'adrénaline ; ils lui ont donné le nom de « sympathine ». Cette fonction du foie constitue déjà, d'ailleurs, une preuve de l'activité sécrétrice de l'innervation hépatique, puisque c'est par excitation électrique des nerfs du foie qu'on la met en évidence.

D'autre part, DANIELOPOLU et ses élèves font jouer au foie un rôle de premier plan dans la régulation du tonus de la vie végétative. Ils ont montré que la dose quasi minima efficace de nombreuses substances à action pharmacodynamique élective sur le système végétatif, est bien supérieure par injection portale que par injection périphérique. Ce phénomène est surtout net pour l'adrénaline et les dérivés de la choline et, d'une façon plus générale, pour les sympathico et parasympathicomimétiques que produit normalement l'organisme ; dans ces cas, le rapport entre les doses minima efficaces atteint 100 et même plus. Nul autre organe ne possède à un aussi haut degré que le foie la faculté d'inactiver ces substances ; il s'agit bien là d'une action élective. D'autre part, ces auteurs ont montré que les lésions du foie, par exemple celles réalisées par l'intoxication phosphorée, diminuent considérablement cette acti-

tivité hépatique. Comme, par ailleurs, le blocage du système réticulo-endothélial ne la diminue que faiblement, DANIELOPOLU et ses élèves concluent à une action spécifique de la cellule hépatique et voient dans cette action un des agents régulateurs essentiels du tonus de la vie végétative.

On entrevoit, à la lueur de telles expériences, combien doit être importante l'influence du foie sur le système nerveux végétatif. Il ne s'agit encore là que de recherches à leurs débuts et sans doute destinées à une grande extension. Cette fonction si importante du foie est à l'étude. De nouveaux éléments en sont peu à peu connus. C'est ainsi que, tout récemment, SANTENOISE et ses collaborateurs mettaient en évidence le rôle du foie dans la régulation de la vagotoninémie.

Mais ce problème sort du cadre de notre exposé, car nous tenons à nous limiter à l'action physiologique inverse, celle du système nerveux végétatif sur le foie.

Nous croyons utile dans cette étude de distinguer deux chapitres, évidemment intriqués, celui qui a trait à l'action vasomotrice, d'une part, et, d'autre part, celui qui concerne l'action sur l'activité métabolique et sécrétrice et l'aspect histologique du foie. Dans cette dernière partie, qui nous intéresse plus spécialement, nous nous efforcerons de faire le départ de ce qui est dû simplement à un mécanisme vaso-moteur.

A. — ACTION VASO-MOTRICE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

L'action la plus évidente des nerfs du foie est leur rôle vasomoteur. La constatation de la vaso-constriction et de la vasodilatation de l'organe sous des influences pharmacodynamiques et réflexes diverses, leur enregistrement par la pléthysmographie constituent des exercices classiques de physiologie.

Pourtant, nous n'insisterons pas sur cette partie de la physiologie de l'innervation hépatique. Nous voulons, en effet, montrer que l'action de cette innervation est loin d'être purement mécanique et étudier surtout son influence sur la trophicité cellulaire. D'autre part, une étude de la vaso-motricité

hépatique a été faite récemment dans la thèse de FAUVERT consacrée au « foie vasculaire ». On pourra y trouver tous les détails techniques et toutes les précisions désirables. Nous nous bornerons, par conséquent, à une revue rapide de cette question.

On peut considérer que c'est à VULPIAN que l'on doit les premières recherches sur l'action vaso-motrice des nerfs du foie (1858).

Mais notre connaissance des nerfs vaso-moteurs du foie et de leur rôle physiologique est essentiellement basée sur une série de recherches de la plus haute importance, qui ont été poursuivies d'une façon presque contemporaine : ce sont celles de BAYLISS et STARLING (1894), de CAVAZZANI et MANCA (1894-1895) et surtout de FRANÇOIS-FRANCK et HALLION (1896-1897).

Les travaux ultérieurs, comme ceux de BURTON-OPITZ (1910-1914), de MACLEOD (1914), d'EDMUNDS (1915), de SNYDER (1919-1922), de LAMSON (1920-1921), ceux plus récents de GRIFFITH et EMERY (1929-1930), n'ont fait, dans l'ensemble, que confirmer les recherches de leurs devanciers. C'est surtout l'étude des modalités d'action de l'adrénaline sur le foie qui a été poursuivie par ces auteurs américains.

L'application à la clinique de ces réactions vaso-motrices du foie était, en même temps, réalisée, la notion de congestion hépatique active établie par des cliniciens français, tels que CHIRAY, que GLÉNARD.

Enfin, tout récemment, les physiologistes sont revenus sur la question de la vaso-motricité hépatique, envisageant surtout son retentissement circulatoire, son action sur la circulation de retour. Il convient de signaler dans ce groupe de recherches le travail de CARNOT, GAYET et MERKLEN et surtout celui de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et FAUVERT développé dans la thèse de ce dernier.

Il résulte de ces nombreuses recherches que le foie est loin de se comporter comme « une simple éponge subissant passivement les impulsions de la circulation générale et des courants afférents et rétrogrades ». Il est au contraire le siège de réactions actives de constriction ou de dilatation, pouvant atteindre une grande ampleur, et c'est par l'action de ses nerfs vaso-moteurs que se produisent ces phénomènes.

En physiologie, l'étude de la vaso-motricité hépatique se pratique par enregistrement des variations volumétriques de l'organe. L'exactitude de ces mesures est par conséquent subordonnée à la précision du dispositif pléthysmographique. Nous renvoyons à la thèse de FAUVERT pour l'étude critique des divers appareils utilisés et nous nous bornerons à exposer schématiquement les résultats ainsi obtenus.

On peut grouper en quatre catégories les procédés utilisables en physiologie pour mettre en jeu les réactions vaso-motrices du foie :

- l'excitation électrique des nerfs,
- la section nerveuse,
- l'injection de substances pharmacodynamiques,
- les modifications humorales ou autres, génératrices de réflexes.

Nous allons envisager successivement les constatations que permettent de faire ces divers procédés d'étude.

I. — Excitation électrique des nerfs

La confrontation des résultats obtenus suivant le siège de cette excitation permet d'aboutir à des conclusions d'une haute importance.

1° Excitation des nerfs du pédicule hépatique

L'excitation électrique des fibres nerveuses du plexus hépatique détermine une diminution de volume du foie. Ce plexus a donc une action vaso-constrictrice. FAUVERT conclut, après FRANÇOIS-FRANCK et HALLION, que cet effet vaso-constricteur se produit non seulement sur les capillaires portes, mais sur ceux de l'artère hépatique.

Il va sans dire que la constriction hépatique ainsi obtenue réalise d'importantes modifications de l'équilibre circulatoire. En même temps qu'une élévation de pression portale, se produit une augmentation du débit sus-hépatique et, partant, une élévation de la tension artérielle. Toutefois, il convient

de reconnaître que les travaux de l'école de CANNON, mettant en évidence la production de sympathine par le foie par excitation électrique des nerfs du pédicule hépatique, montrent que cette élévation tensionnelle a un mécanisme complexe. Elle n'est pas due seulement à une modification de la circulation de retour, mais est aussi le résultat de la mise en jeu d'un régulateur tensionnel de nature hormonale.

2° Excitation des splanchniques

L'excitation électrique du bout périphérique des splanchniques produit la même action vaso-constrictrice que celle des nerfs du pédicule hépatique. Les fibres vaso-constrictrices contenues par ceux-ci viennent donc des splanchniques après relai dans le plexus cœliaque. La seule différence entre les deux ordres d'expériences est que, dans un cas, l'excitation porte sur le trajet post-ganglionnaire, dans l'autre, sur le trajet pré-ganglionnaire.

On peut se demander si la vaso-constriction hépatique obtenue par excitation des splanchniques provient bien de l'action des vaso-moteurs du foie. Elle pourrait s'opérer, en effet, par décharge adrénalinique ou par vaso-constriction intestinale. Ces deux derniers facteurs jouent sans doute leur rôle mais celui-ci n'est pas exclusif. GRIFFITH et EMERY ont montré, en effet, que la surrénalectomie n'empêche pas la production de la constriction hépatique. Ils ont établi, d'autre part, que la section des nerfs du pédicule hépatique la supprime, ce que ne fait pas la section des autres rameaux efférents du plexus solaire.

FRANÇOIS-FRANCK et HALLION ont étudié avec une grande précision le trajet et l'origine de ces vaso-constricteurs hépatiques. Ils ont montré que ces fibres quittent la moelle par les racines rachidiennes des deux côtés de D6 à L1. C'est sensiblement aux mêmes résultats qu'ont abouti les autres physiologistes. Certains d'entre eux, il est vrai, ont davantage étendu vers le haut la zone d'émergence : c'est ainsi que BAYLISS et STARLING l'ont portée à D3.

3° Excitation des pneumogastriques

L'action de l'excitation des pneumogastriques sur le volume du foie est complètement différente selon qu'il s'agit d'excitation centripète ou centrifuge.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique doit, pour être concluante, être pratiquée après section du nerf au-dessous du point de départ des rameaux cardiaques; dans ces conditions, on constate qu'il ne se produit aucune modification du volume du foie. Si on ne prenait pas cette précaution, on observerait bien des changements de ce volume, mais ils ne seraient que la conséquence des perturbations circulatoires générales.

Ces constatations négatives, qui ont été faites par GRIFFITH et EMERY, ont été confirmées par FAUVERT. Elles infirment l'opinion de FRANÇOIS-FRANCK et HALLION, de MAUTNER, suivant laquelle le pneumogastrique contiendrait des fibres vasodilatatrices pour le foie. Il apparaît, par conséquent, que le pneumogastrique est dénué d'action vaso-motrice à l'égard du foie. La vaso-motricité hépatique serait entièrement sous la dépendance des fibres sympathiques apportées par les splanchniques.

L'existence même de nerfs vaso-dilatateurs du foie est d'ailleurs discutable. On l'admet généralement et, comme les vaso-constricteurs, les dilatateurs seraient apportés par les splanchniques; dans l'excitation électrique du splanchnique ou du plexus hépatique, la prédominance des vaso-constricteurs rendrait leur action inapparente. Mais cette vasodilatation active reste hypothétique et il est possible que les phénomènes de dilatation hépatique soient entièrement passifs, résultat de l'inhibition du tonus normal des ramifications vasculaires.

Quant à l'excitation centripète du bout central du pneumogastrique, elle donne, au contraire, des modifications importantes dans le volume du foie. Il s'agit là de phénomènes réflexes qui n'ont rien de spécial au pneumogastrique. Ils se confondent avec la réaction générale du foie aux excitations centripètes des nerfs sensibles, viscéraux ou périphériques.

4° Excitation centripète des nerfs sensibles

Cette excitation est susceptible de déclencher par voie réflexe des modifications de volume du foie, de sens variable d'ailleurs.

Le plus souvent, en même temps qu'une élévation tensionnelle générale, se produit une diminution de volume du foie. La disparition de ce dernier phénomène, après section du plexus hépatique, montre qu'il s'agit bien d'un réflexe vaso-constricteur dont la partie centrifuge passe par les nerfs du foie.

Plus rarement, s'observe un réflexe de sens inverse, vaso-dilatateur, qui provoque une augmentation de volume du foie associée à une baisse tensionnelle générale. L'existence de cette dernière catégorie de réflexes, que supprime la section des nerfs du pédicule hépatique, tend à démontrer l'authenticité des fibres vaso-dilatatrices du plexus hépatique.

II. — Section des nerfs

La section des nerfs qui se rendent au foie produit naturellement l'effet inverse de celui de leur excitation électrique. C'est dire que la vaso-dilatation sera toujours prédominante et, d'autre part, que la section des fibres sympathiques sera seule pourvue d'action.

Effectivement, la section des nerfs du pédicule hépatique, l'extirpation du plexus solaire, des ganglions semi-lunaires, la section des splanchniques sont suivies d'une augmentation de volume du foie. Il s'agit d'une dilatation passive, conséquence de la chute du tonus des ramifications vasculaires, ce dernier étant entretenu par l'action prédominante, sinon exclusive, des vaso-constricteurs.

Nous reviendrons d'ailleurs plus loin, à propos des modifications fonctionnelles et histologiques qu'elles entraînent, sur l'action des énérvations totale et partielle du foie.

III. — Injection de substances pharmacodynamiques

L'étude des réactions vaso-motrices du foie à l'égard des substances pharmacodynamiques diverses est d'une grande importance pour la compréhension du mécanisme de l'innervation vaso-motrice de cet organe.

Puisqu'il ressort des expériences que nous venons de résumer que les nerfs vaso-moteurs du foie sont exclusivement d'origine sympathique, il n'est pas étonnant que l'étude des substances qui agissent sur les terminaisons du sympathique, soit ici la plus intéressante, la plus riche en enseignements. Tels sont l'adrénaline et les dérivés de la choline, qui ont en outre l'avantage d'être normalement les deux substances qui règlent vraisemblablement le tonus des vaso-moteurs hépatiques.

1° Action de l'adrénaline

L'action de l'adrénaline sur le foie est d'une importance telle que son étude a donné lieu à une littérature d'une extraordinaire abondance. Multiples sont les problèmes de physiologie qu'elle pose. Nous devons y revenir, notamment à propos de l'action de cette hormone sur le métabolisme hydrocarboné. Pour l'instant, nous désirons nous borner à son action vaso-motrice et tâcher de la schématiser aussi simplement que possible.

D'une façon générale, l'injection d'adrénaline commence par produire une diminution de volume du foie. Telle est la réaction fondamentale, comme l'ont observé MAUTNER et PICK, LUISADA, MATTSON. L'hépto-contraction ainsi produite s'accompagne d'une augmentation du débit sus-hépatique par expression d'une partie du sang contenu dans le foie (GRAB, JANSSEN et REIN). Cette hépto-contraction à l'adrénaline a été appliquée à la clinique par BENHAMOU et MARCHIONI, qui ont vu dans l'absence de cette réaction un signe important de cirrhose.

Mais, comme l'ont montré GRIFFITH et EMERY, confirmés par FAUVERT, à cette rétraction hépatique fait suite une dilatation. Chez l'animal très choqué, n'existerait même que la dilatation. Elle paraît être la conséquence des modifications circulatoires générales, notamment de celles du système splanchnique. Cette dilatation apparaît donc comme un phénomène passif et, de fait, c'est la seule réaction qui subsiste après énervation du foie. Inversement, par la perfusion du foie isolé, on n'observe qu'une contraction sans dilatation secondaire.

L'importance des phénomènes vasculaires du territoire splanchnique sur les réactions hépatiques est mise en lumière par l'accroissement de l'hépat-contraction après splénectomie (BENHAMOU et MARCHIONI). Dans ces conditions, en effet, le foie ne reçoit plus la masse sanguine chassée par la spléno-contraction.

Il va sans dire que les réactions hépatiques à l'adrénaline agissent, d'autre part, sur la circulation du système splanchnique, encore qu'on discute sur l'importance du barrage hépatique dans l'hypertension portale adrénalinique (CARNOT, GAYET et MERKLEN).

L'action de l'adrénaline est d'ailleurs subordonnée aux conditions physico-chimiques du milieu. Cela se dégage des constatations faites par SNYDER et ses collaborateurs, ANDRUS, CAMPBELL, MARTIN. Ces auteurs perfusèrent le foie de tortues avec des liquides de concentration variable en ions H et en ajoutant au liquide la dose efficace minima d'adrénaline. Dans ces conditions l'adrénaline n'a son effet presseur ordinaire que pour des liquides ayant une faible concentration en ions H. Au contraire, pour des liquides de forte concentration, on observe une inversion de l'action de l'adrénaline, dont l'effet est alors dépresseur, produisant une dilatation hépatique.

On voit, par conséquent, que si l'adrénaline a comme action fondamentale la vaso-constriction hépatique, si c'est elle qui normalement entretient le tonus de la musculature vasculaire du foie, il faut toutefois remarquer que cette action est subordonnée d'une part à l'état physico-chimique des humeurs, d'autre part aux réactions propres des autres viscères et de la circulation générale. Enfin, l'influence de l'adrénaline se trouve plus ou moins combattue par celle des antagonistes, c'est-à-dire les divers produits à réaction histaminique élaborés par l'organisme.

2° Action de la pituitrine

Cet extrait du lobe postérieur de l'hypophyse exerce, comme l'adrénaline, un effet presseur sur le foie. L'injection de cette hormone produit, en effet, une diminution du volume de cet organe (MAUTNER et PICK; GRIFFITH et EMERY).

Mais, comme l'a montré CLARK, confirmé par VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et FAUVERT, l'action de la pituitrine est bien différente de celle de l'adrénaline. On observe, en effet, que la diminution de volume du foie due à l'injection de pituitrine s'accompagne de diminution de la pression portale et de la pression sus-hépatique. L'action directe de la pituitrine sur le foie est minime, comme le prouvent les expériences de perfusion de foie isolé. La diminution de volume du foie causée par la pituitrine semble relever surtout de la spléno-contraction et de la vaso-constriction mésentérique. Le manque presque complet de réaction directe du foie s'expliquerait par l'absence de capillaires proprement dits dans cet organe.

3° Action de l'histamine

L'action de l'histamine sur le foie a une grande importance théorique, car les substances à réaction histaminique jouent normalement un grand rôle dans la régulation du tonus vasculaire. Le mécanisme de son action a été minutieusement étudié, notamment par PICK et récemment par VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et FAUVERT.

On observe après injection d'histamine une augmentation importante du volume du foie. Cette modification s'accompagne de réactions circulatoires paradoxales au prime abord. Au niveau des veines sus-hépatiques, on observe une diminution de pression et de débit, qui intervient sans doute dans l'hypotension générale. Au contraire, en même temps qu'une grosse dilatation des vaisseaux mésentériques, on constate une élévation très nette de la pression portale.

Cet ensemble de phénomènes a été diversement interprété. Il faut d'abord remarquer que, dans les expériences de perfusion, l'histamine produit la même augmentation de volume du

foie (BAER et ROSSLER). La réaction hépatique est donc bien primitive. D'autre part, CARNOT, GAYET et MERKLEN ont montré qu'après anastomose porto-rénale, la pression portale diminue comme la pression veineuse générale. L'augmentation de la pression portale normalement constatée apparaît donc comme la conséquence de la réaction hépatique. Il semble se produire au niveau du foie une sorte de barrage et on s'accorde ordinairement à le localiser sur les fibres musculaires qui entourent les veines sus-hépatiques. L'existence de ce véritable sphincter sus-hépatique, mis en évidence par GILBERT et VILLARET, minutieusement étudié par POPPER, apparaît d'une importance considérable en pathologie circulatoire.

Outre l'intérêt qu'elle a pour la compréhension des mécanismes régulateurs physiologiques de la circulation hépatique, l'étude des réactions hépatiques à l'histamine permet de pénétrer le mécanisme de diverses réactions pathologiques. L'histamine est en effet le type des substances génératrices de choc. Il est vraisemblable que ce que nous avons vu de la réaction de l'histamine s'applique aux divers chocs, anaphylactiques ou autres.

4° Action de substances diverses

De multiples substances à action pharmacodynamique sont susceptibles d'intervenir sur la vaso-motricité hépatique. Leur effet est analogue à celui des substances dont nous venons d'étudier l'action.

L'acétylcholine produit une augmentation de volume du foie.

Au contraire, le nitrite d'amyle amène sa diminution (MATTSON).

Quant à la digitaline, elle agirait, pour PICK, sur la musculature des veines sus-hépatiques.

5° Mécanisme de l'action des substances pharmacodynamiques

Le mécanisme des réactions vaso-motrices du foie à l'injection de substances pharmacodynamiques pose des problèmes

de physiologie qui dépassent de beaucoup le cadre de cette étude.

On peut dire que la réaction adrénalinique reproduit celle de l'excitation électrique du sympathique hépatique. Au contraire, l'histamine a une action assez différente, qu'on peut rapprocher de celle de l'excitation des nerfs sensibles. Il s'en faut toutefois qu'il y ait identité absolue. D'autre part, il convient de remarquer que l'action de ces substances n'est pas supprimée par la dégénérescence des nerfs du foie. Aussi il n'est pas certain que le point d'attaque de ces substances soit vraiment et uniquement situé sur les terminaisons nerveuses.

En l'état actuel de nos connaissances, nous sommes réduits à des hypothèses, comme la séduisante théorie de la « substance réceptrice » de LANGLEY.

IV. — Modifications humorales

A côté des procédés classiques que nous avons envisagés, il est possible de mettre en évidence des réactions vaso-motrices du foie par un grand nombre d'influences. Leur connaissance est d'une grande importance pour la compréhension des mécanismes susceptibles d'agir sur la vaso-motricité hépatique et, par conséquent, sur la circulation de retour.

L'augmentation de la concentration du sang en gaz carbonique produit une diminution du volume du foie. La diminution de cette concentration provoque, au contraire, une dilatation hépatique.

L'augmentation de la masse sanguine détermine une dilatation du foie; sa diminution réduit, au contraire, le volume de l'organe.

Ces diverses réactions disparaissent après énervation du foie. A ce moment, le foie se borne à obéir passivement aux modifications circulatoires générales.

V. — Conclusions

De cette rapide étude de l'action vaso-motrice de l'innervation hépatique, il résulte que les nerfs du foie ont une action extrêmement marquée sur le volume de l'organe.

En technique physiologique, il est possible de mettre cette action en évidence par de multiples procédés : électrisation ou section des nerfs, injection de substances pharmacodynamiques, modifications humorales. Ces expériences permettent de comprendre quels mécanismes interviennent normalement dans les variations de volume de l'organe : réflexes à points de départ des plus variés, importance des hormones mises en circulation dont les plus actives à cet égard sont l'adrénaline et les dérivés de la choline, modifications physico-chimiques des humeurs.

L'analyse de ces diverses influences sur le foie est surtout intéressante pour l'étude des mécanismes régulateurs de la circulation de retour. FAUVERT a réalisé, dans sa thèse, une vue synthétique du rôle si important et pourtant longtemps méconnu que joue le foie dans la circulation.

Mais cette action vaso-motrice de l'innervation hépatique n'agit guère que sur les vaisseaux du foie, au maximum sur les capillaires hépatiques. La cellule parenchymateuse elle-même n'y joue qu'un rôle minime. Certes, elle subira les répercussions du trouble circulatoire ainsi produit. L'importance de sa sécrétion, de son activité métabolique pourra en être modifiée; nous devons, en étudiant l'influence de l'innervation hépatique sur les diverses fonctions du foie, faire le départ de ce qui se réduit à une conséquence des modifications du régime circulatoire dans l'organe. Mais du point de vue du foie lui-même, une telle action est nécessairement limitée. Nous désirons au contraire montrer que les nerfs du foie sont capables d'agir sur la cellule hépatique elle-même, d'en régler non seulement les variations fonctionnelles, mais les altérations pathologiques. C'est pourquoi nous n'avons que peu insisté sur le rôle vaso-moteur de ces nerfs.

Son étude nous a cependant permis de préciser la disproportion fonctionnelle qui existe entre les deux types d'innervation hépatique. L'apport sympathique est évident au niveau du foie, du seul point de vue vaso-moteur. L'excitation des splanchniques et des chaînes sympathiques a le même résultat que celle du plexus hépatique lui-même. Au contraire le pneumogastrique paraît dépourvu de toute action vaso-motrice. C'est dire que, *parmi les fibres du plexus hépatique, seules les fibres sympathiques agissent sur la vaso-motricité hépatique. Leur influence est essentiellement constrictrice.* L'exis-

tence de fibres sympathiques vaso-dilatatrices, par contre, n'est pas démontrée.

Par conséquent, du point de vue de la vaso-motricité hépatique, le sympathique est le nerf véritable, le nerf unique du foie. Le rôle du pneumogastrique apparaît nul. Nous allons voir que cette prédominance d'activité se poursuit dans les autres fonctions de l'innervation hépatique, d'une façon, il est vrai, moins exclusive.

B. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LE FONCTIONNEMENT DU FOIE

L'action vaso-motrice de l'innervation hépatique étant établie, nous nous proposons maintenant d'étudier les modifications créées dans les diverses fonctions du foie et dans l'histologie même de l'organe sous l'influence de cette innervation.

C'est là un problème éminemment complexe et les idées qui ont prévalu sur cette question ont bien varié depuis CLAUDE BERNARD. On peut dire que la tendance générale des physiologistes et des cliniciens français a été, depuis une trentaine d'années, de réduire considérablement l'importance des influences nerveuses sur le foie, ou du moins de les limiter à leur rôle vaso-moteur. Or, contre ce point de vue, des faits de connaissance récente militent en grand nombre.

Nous allons tenter de faire le point de ce qu'on sait actuellement du rôle fonctionnel de l'innervation hépatique et, en particulier, nous essaierons de démontrer que les nerfs du foie ont une activité propre sur la cellule hépatique.

Dans cet exposé critique, nous envisagerons tour à tour l'action de l'innervation hépatique sur les diverses fonctions du foie. Nous insisterons plus spécialement sur son influence sur la fonction sucrée, car c'est elle qui a été, de beaucoup, la mieux étudiée, c'est sur elle que nous possédons les documents les plus nombreux et les plus probants.

I. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LA FONCTION SUCREE DU FOIE

En 1848, CLAUDE BERNARD montra que la piqûre du plancher du quatrième ventricule déterminait de la glycosurie. Il est peu de découvertes qui aient été appelées à un si grand retentissement. CLAUDE BERNARD avait, peu auparavant, découvert le glycogène et mis en évidence la fonction sucrée du foie. La démonstration de l'action du système nerveux sur cette fonction conduisait naturellement à admettre que l'innervation hépatique jouait un rôle de premier ordre dans la glyco-régulation, donc dans le diabète.

Cette conception régna sans conteste pendant une quarantaine d'années; les discussions ne s'élevaient que sur des questions de détail, de mécanisme intime. Mais avec la naissance de l'endocrinologie, les progrès de la chimie biologique, le système nerveux fut presque entièrement dépossédé au profit des glandes à sécrétion interne, tandis que le foie devait partager avec le système musculaire, le rôle de siège des transformations des glucides.

Certes, comme tout fait bien observé, l'expérience cruciale de CLAUDE BERNARD resta inébranlée. Elle fut même complétée, si l'on peut dire, par les travaux des expérimentateurs qui, comme CAMUS, étendirent vers le troisième ventricule et la région tubérienne la zone diabétogène. Mais il apparut que le rôle du système nerveux devait être limité à certaines glycosuries et ne pouvait rendre compte du diabète sucré habituel. D'autre part, dans le mécanisme de ces glycosuries nerveuses elles-mêmes, les glandes endocrines prirent une place importante : l'action des influx nerveux hyper ou hypoglycémiants peut, en effet, se réduire à une décharge d'hormone. Des expériences de CLAUDE BERNARD, de toutes celles qui furent faites avant la découverte de la régulation hormonale de la glycémie, on ne peut donc rien tirer pour l'étude de l'action de l'innervation hépatique.

Il serait pourtant excessif de supprimer totalement les nerfs du foie dans le complexe de la glyco-régulation. Ce rôle existe. Des expériences récentes ont permis de l'étudier d'une façon

rigoureuse. C'est à essayer de le définir, à faire le point de ce qui demeure, en l'état actuel des choses, de l'édifice autrefois construit, que nous allons nous employer.

Dans ce but nous étudierons ce qui revient à l'innervation hépatique dans l'expérience de CLAUDE BERNARD et celles qui en dérivent, puis dans les expériences qui portent, d'une façon déjà plus proche du foie, sur le sympathique et le pneumogastrique. Nous analyserons ensuite l'effet produit sur la fonction sucrée du foie par action directe des nerfs de cet organe. Enfin, nous envisagerons la part de l'innervation hépatique dans les réactions de la glyco-régulation à l'égard d'agents plus complexes, comme l'apport massif de sucre dans l'organisme et l'injection de substances pharmacodynamiques.

1° RÔLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS LES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES PRODUITES PAR INTERVENTION SUR LES CENTRES NERVEUX.

CLAUDE BERNARD, comme nous l'avons dit, montra en 1848 que, chez le lapin, la piqûre du plancher du quatrième ventricule sur la ligne médiane, au milieu de l'espace compris entre une ligne transversale unissant les tubercules de Wenzel (origine des nerfs acoustiques) et une autre transversale unissant les racines des pneumogastriques, est suivie de glycosurie. Cette glycosurie est toujours temporaire : déjà manifeste au bout d'une heure, elle dure ordinairement 5 à 6 heures, quelquefois davantage, tout au plus 48 heures.

CLAUDE BERNARD vit que la glycosurie ainsi produite s'accompagnait d'hyperglycémie. Le sucre augmente progressivement dans le sang et ce n'est que quand il a atteint un niveau convenable qu'il passe dans les urines. Ainsi était créée simultanément notre connaissance des glycosuries et des hyperglycémies nerveuses.

CLAUDE BERNARD, cherchant à reproduire sur l'animal le diabète sucré tel qu'on l'observe chez l'homme, essaya par divers procédés de prolonger la glycosurie, de la rendre permanente. Ni la prolongation de l'excitation bulbaire, ni l'augmentation de la circulation abdominale par section des filets sympathiques n'aboutirent à ce résultat.

Mais s'il n'avait guère, en réalité, fait avancer nos connaissances sur la pathogénie du diabète sucré, il avait, du moins,

établi les caractéristiques essentielles des hyperglycémies nerveuses. Il démontra, en effet, que l'excitation produite au niveau du bulbe atteint le foie après relai sympathique. Tout d'abord CLAUDE BERNARD avait cru que l'excitation était transmise par le pneumogastrique : il n'avait même pratiqué la piqûre bulbaire que parce qu'il avait antérieurement obtenu la glycosurie par excitation du pneumogastrique. Mais il s'aperçut vite de son erreur. La glycosurie par piqûre bulbaire n'était pas supprimée par la double vagotomie. D'autre part, l'excitation du bout périphérique du vague sectionné était dépourvue de tout effet hyperglycémiant et glycosurique. Une telle action était au contraire produite par l'excitation du bout central. Aussi CLAUDE BERNARD conclut-il que le pneumogastrique représente seulement la voie centripète de l'arc réflexe hyperglycémiant. Quant à la voie centrifuge, il montra qu'elle passait par la moelle cervicale, puis par le splanchnique. En effet, la section de la moelle au-dessus du renflement cervico-brachial, de même que celle du splanchnique, empêche l'apparition de la glycosurie par piqûre du bulbe.

Enfin, CLAUDE BERNARD put préciser les rapports du centre glycosurique avec un autre centre voisin qu'il découvrait en même temps, celui de la polyurie. Lorsqu'il piquait le bulbe à mi-distance entre les deux lignes transversales qu'il donna comme repère, il produisait à la fois glycosurie et polyurie. Un peu plus haut il n'obtenait que la polyurie, un peu plus bas que la glycosurie.

L'action exercée par le système nerveux sur le métabolisme hydrocarboné, que CLAUDE BERNARD découvrait ainsi, se passe bien dans le foie. Comme le vit cet auteur et comme cela fut contrôlé par les physiologistes qui reprirent cette étude, la piqûre bulbaire n'est plus efficace lorsque le foie ne contient plus ou presque plus de glycogène, par exemple à la suite du jeûne, de l'intoxication par l'arsenic ou le phosphore. Des piqûres itératives ne parviennent souvent plus à reproduire la glycosurie, ce qui, il est vrai, serait dû pour LAFFONT à la destruction du centre bulbaire par l'hémorragie produite par les précédentes piqûres. Enfin, le fait que la piqûre du bulbe agit au niveau du foie est directement démontré par la diminution du glycogène hépatique (KAUFMANN).

Si rien n'a été infirmé des découvertes de CLAUDE BERNARD dans ce domaine, il faut reconnaître néanmoins que bien des

précisions complémentaires ont été apportées depuis et que l'interprétation même des faits a été fortement discutée.

Le point où les fibres glyco-sécrétrices quittent la moelle a été diversement précisé. CLAUDE BERNARD admettait que celui-ci était situé au niveau des premières racines dorsales. Telle fut également l'opinion de LAFFONT qui localisa leur départ d'une façon plus précise au niveau des trois premières paires dorsales. ECKHARD le fixa plus bas aux troisième et quatrième paires, WERTHEIMER et BATTEZ enfin, beaucoup plus bas, au-dessous des sixièmes paires.

Ces discussions ne concernent qu'un point de détail. Il reste acquis que l'influx hyperglycémiant par piqûre bulbaire est transmis aux organes glyco-formateurs par le sympathique et non par le pneumogastrique. Une nouvelle preuve en a été apportée par WERTHEIMER et BATTEZ qui montrèrent que l'injection d'ergotamine empêche le phénomène de se produire, tandis que l'atropine est sans action.

A l'époque où CLAUDE BERNARD fit ses expériences, il parut évident que l'influx glyco-régulateur déclenché par la piqûre bulbaire atteignait le foie directement par les nerfs de cet organe. Telle fut également la conception de ses continuateurs.

La découverte par VON MERING et MINKOWSKI en 1889 du diabète pancréatique fit formuler les premiers doutes. HÉDON, en 1894, se demanda si le pancréas ne jouait pas un rôle dans le mécanisme des glycosuries nerveuses. KAUFMANN, en 1895, essaya de résoudre ce problème : il aboutit à la conclusion que le système nerveux a une action régulatrice à la fois sur le pancréas et sur le foie et que l'innervation de ces deux organes intervient dans le mécanisme des hyperglycémies nerveuses.

Mais c'est surtout la découverte par BLUM, en 1902, de l'hyperglycémie adrénalinique qui mit en question l'authenticité du rôle de l'innervation hépatique dans le mécanisme de la glycosurie par piqûre bulbaire. BLUM rapprocha le fait que la glycosurie bulbaire se produit par l'intermédiaire du splanchnique, dont l'excitation est d'ailleurs suivie de glycosurie, du fait que la sécrétion adrénalinique, dont il montrait le rôle hyperglycémiant, est augmentée par l'excitation du splanchnique. Il émit l'hypothèse de la nature adrénalinique de la glycosurie bulbaire, sans faire d'expériences pour la vérifier. Cel-

les-ci furent faites par MAYER, en 1906. Cet auteur pratiqua la piqûre bulbaire sur deux séries de lapins, les premiers ayant subi de nombreuses manipulations abdominales sans atteinte des surrénales, les seconds ayant eu une surrénalectomie double. Alors que dans la première série, 6 lapins sur 10 présentèrent de la glycosurie, aucun des lapins de la seconde n'eut de sucre dans ses urines. MAYER conclut que la piqûre bulbaire agit sur la glycémie par l'intermédiaire d'une adrénalino-sécrétion.

La conception de MAYER fut d'abord confirmée par divers expérimentateurs. Il apparut bien vite pourtant qu'elle était trop exclusive. STARKENSTEIN, en 1912, montra que la surrénalectomie n'empêche pas l'hyperglycémie et la glycosurie produites par l'excitation du bout central du pneumogastrique. FREUND et MARCHAND (1914), pratiquant la piqûre diabétique chez des animaux surrénalectomisés, n'obtinrent pas de glycosurie, mais observèrent une élévation de la glycémie. WERTHEIMER et BATTEZ, en 1914, refirent les expériences de MAYER chez le chat et le chien; ils constatèrent que la surrénalectomie, le plus souvent, n'empêche pas l'effet glycosurique de la piqûre diabétique. Tels furent également les résultats obtenus par QUINQUAUD (1915), par COMBEMALE (1919), qui conclurent que, quel qu'important que soit le rôle de la sécrétion surrénale, il n'est pas exclusif. La question fut reprise par les physiologistes argentins : CATAN, HOUSSAY et MAZZOCCO, en 1920, constatèrent, à leur tour, que la surrénalectomie n'empêche pas l'apparition de la glycosurie déclenchée par la piqûre bulbaire : HOUSSAY et MOLINELLI, en 1924, appliquant à ce problème la technique de l'anastomose surréno-jugulaire de TOURNADE et CHABROL, démontrèrent que le rôle de la sécrétion surrénale dans l'hyperglycémie bulbaire, est très important, mais non exclusif.

Il est donc établi à l'heure actuelle que le mécanisme de la glycosurie bulbaire est complexe. Il fait sûrement intervenir à la fois l'innervation surrénale et l'innervation hépatique. Peut-être même un rôle est-il joué par l'innervation pancréatique. Le problème de ce mécanisme est d'ailleurs connexe de celui de la glycosurie par excitation sympathique que nous envisagerons plus loin.

Nous avons analysé jusqu'ici uniquement le phénomène de l'hyperglycémie bulbaire. Il traduit bien l'existence au niveau

du bulbe d'un centre glyco-régulateur et non le simple passage par le bulbe d'une voie descendante venue d'un centre supérieur. Les expériences de décérébration dues à MELLANBY, à TOURNADE et MALMÉJAC permettent d'être affirmatif sur l'existence d'un véritable centre bulbaire. La contre-expérience fut faite d'ailleurs par TOURNADE, CHABROL, HERMANN et PERRIN qui obtinrent l'hypoglycémie par cocaïnisation bulbaire.

Mais très rapidement, ce centre bulbaire n'apparut que comme le cas particulier d'une vaste zone située en diverses régions des centres nerveux. Nous serons très brefs sur la description de cette zone, dont l'étude dépasse le cadre que nous nous sommes fixés.

Signalons pourtant que la glycosurie a été observée à la suite de lésions médullaires par SCHIFF dès 1859, par LÉPINE. Tout récemment HERMANN, JOURDAN et CORNUT ont pu démontrer l'existence dans la moelle supérieure de centres glyco-sécréteurs ou tout au moins de relais synaptiques intercalés sur le trajet des voies glyco-sécrétrices. La surrénalectomie double diminue sans la supprimer totalement la réaction hyperglycémique, ce qui montre que, ici encore, à côté du mécanisme adrénalino-sécréteur, il existe une action directe sur le foie arrivant directement à l'organe par ses nerfs propres.

Mais c'est surtout dans les centres nerveux sus-jacents au bulbe que la zone glyco-régulatrice a pu être étendue. SCHIFF montra que la glycosurie pouvait être produite par des lésions de territoires variés de l'encéphale : protubérance, pédoncules cérébraux, pédoncules cérébelleux, couches optiques. ECKHARD la détermina par lésion du vermis du cervelet.

La participation des hémisphères cérébraux eux-mêmes a été affirmée. MELLANBY admettait l'existence, dans les hémisphères, de centres supérieurs agissant sur le centre bulbaire. Des expériences précises ont été faites récemment par DANIEL et MAXIM, qui observèrent une hypoglycémie après ablation des hémisphères cérébraux chez le lapin, et, d'autre part, par DONHOFFER et MACLEOD. Ces derniers ont observé, au contraire, chez le lapin, après ablation des hémisphères cérébraux, une hyperglycémie importante mais transitoire, accompagnée de diminution du glycogène hépatique. Le fait que la surrénalectomie double n'empêche pas le phénomène montre qu'il s'agit bien d'une réaction hépatique, transmise au foie par son innervation.

Quant à l'hyperglycémie provoquée par embolie cérébrale expérimentale, elle ne peut permettre d'affirmer l'existence de centres hémisphériques de la glyco-régulation, car, comme l'ont montré HERMANN, JOURDAN et CORNUT, une telle embolie atteint aussi le bulbe et la moelle.

Mais les recherches qui ont le plus complété celles de CLAUDE BERNARD sur l'existence des centres nerveux de la régulation du métabolisme hydrocarboné sont, sans conteste, celles qui concernent la région tubérienne.

PIERRE MARIE avait montré l'existence de diabète chez des malades atteints de tumeur de l'hypophyse, mais le mécanisme invoqué pour expliquer de tels troubles était d'ordre hormonal. Pourtant LÖEB avait conclu de tels phénomènes à l'existence possible d'un centre de la glycosurie situé à la base du cerveau. Il fallut les expériences d'ASCHNER, d'une part, de CAMUS, d'autre part, pour démontrer la véracité de cette conception. ASCHNER obtint, en effet, chez le chien, une glycosurie par lésion du cerveau moyen. Pour cela, il blessait, sans toucher à l'hypophyse, le plancher du troisième ventricule, en passant entre celle-ci et la glande pinéale. Ces constatations furent confirmées et complétées par les minutieuses recherches de CAMUS et de ses collaborateurs, ROUSSY, GOURNAY et LE GRAND. Grâce à des coupes en série, après introduction de tubes capillaires remplis d'acides gras, ils purent localiser exactement le traumatisme qu'ils produisaient; le noyau paraventriculaire était toujours lésé et le noyau propre du tuber l'était ordinairement. Les auteurs obtinrent dans ces conditions, chez le lapin, une glycosurie retardée, mais abondante et se prolongeant plusieurs semaines. CAMUS et ses collaborateurs conclurent que c'est la lésion du tuber qui est responsable du diabète hypophysaire. On sait que cette question du rapport entre l'hypophyse et le tuber reste encore controversée; elle a été récemment reprise par ROUSSY et MOSINGER. Il n'en reste pas moins que l'existence d'un centre tubérien du métabolisme hydrocarboné était démontrée. La localisation de ce centre, telle que l'a décrite CAMUS, a été, il est vrai, mise en doute par GOORMAGHTIGH et DEWULF qui pensent que la lésion tubérienne par elle-même a peu d'action et que ce qui importe c'est la lésion concomitante du diencéphale : ils ont observé, en effet, à la suite des lésions tubériennes suivies de

glycosurie, une dégénérescence mucocytaire du diencéphale tendant à gagner vers le mésencéphale. Pour ces auteurs, le véritable centre de la glycosurie serait donc cette partie du cerveau, dont on sait, par ailleurs, le rôle considérable dans le métabolisme général.

Si intéressante que soit la connaissance du diabète tubérien expérimental, il est évident qu'il s'agit là d'un phénomène dont le mécanisme est soumis à trop de discussions pour qu'il puisse être d'une réelle utilité pour la compréhension du rôle de l'innervation hépatique. Nous pouvons considérer que le tuber cinereum et les noyaux de la base du cerveau font partie d'un vaste ensemble régulateur, tout comme le centre bulbaire. L'intimité de leurs relations est d'ailleurs prouvée par le fait qu'une lésion des noyaux bulbaires produit une dégénérescence rétrograde de ceux de la base. Tout porte à croire que, pour une part tout au moins, le mécanisme par lequel ils agissent est le même.

Bien entendu, les divers centres régulateurs, que nous avons étudiés jusqu'ici, sont, dans la nature, mis en jeu par des excitations multiples. SCHIFF, LAFFONT, avaient constaté que l'excitation électrique d'un nerf sensible, du sciatique par exemple, détermine de la glycosurie. D'ailleurs les sections de ces nerfs aboutissent souvent à un même résultat : la glycosurie peut être, en effet, produite par section du sciatique (SCHIFF), du dernier nerf cervical et du premier dorsal (ECKHARD). Parmi ces nerfs sensibles, un des plus importants est sans doute le pneumo gastrique dont CLAUDE BERNARD avait vu le rôle et sur l'action duquel nous reviendrons. Quant aux modalités d'excitations capables de mettre en jeu ces centres régulateurs, elles sont certainement multiples et trop variées pour que nous puissions les analyser. Les excitations chimiques sont vraisemblablement d'une importance primordiale. Nous rappellerons à ce sujet les expériences de PI SUNER qui produisit par ligature de l'aorte un réflexe hyperglycémiant, qu'il interpréta comme le cri de souffrance d'un territoire de l'organisme dont l'apport nutritif est supprimé.

Nous venons de voir quels centres supérieurs président à la régulation nerveuse du métabolisme hydrocarboné. Nous avons montré que certaines expériences permettent d'affirmer

que, parmi les voies certainement multiples qu'emprunte l'influx créé par ces centres, l'action directe sur le foie existe sûrement. Nous pouvons analyser maintenant l'action directe des nerfs par lesquels se fait le cheminement de cet influx et, puisque, comme nous l'avons dit, il apparaît que le splanchnique est la voie essentielle, nous allons d'abord étudier le rôle du sympathique.

2° RÔLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS LES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES PRODUITES PAR INTERVENTION SUR LE SYMPATHIQUE

C'est à CLAUDE BERNARD que nous devons la connaissance du rôle du sympathique dans la régulation glycémique. Comme nous l'avons dit, le maître physiologiste montra que la section des splanchniques supprime l'action de la piqure diabétique, ce que ne fait pas la vagotomie. La démonstration du rôle du sympathique peut, il est vrai, être apportée directement par les expériences d'excitation du sympathique lui-même.

On constate, en effet, que l'excitation du bout périphérique du splanchnique est suivie d'hyperglycémie et de glycosurie; on observe en même temps une diminution du glycogène hépatique. Le fait est établi sans contestation et a été retrouvé par tous les physiologistes. MACLEOD, qui s'est longuement occupé de la question, a constaté, d'autre part, que l'excitation prolongée de sympathique aboutit à une hypoglycémie par épuisement du glycogène hépatique.

De même que l'excitation du splanchnique, celle de certaines racines rachidiennes est suivie de glycosurie. Le fait avait été vu par divers expérimentateurs. Mais c'est à BREMER et LECLERCQ que nous devons une étude systématique des fibres glycosécrétrices radiculaires. Ces auteurs obtinrent une réaction hyperglycémique par excitation faradique du bout périphérique des racines postérieures droites et gauches de C7 à D3, chez le chien et le chat. La suppression de cette réaction par la section des splanchniques ou l'injection d'ergotamine, tandis que les poisons parasympathiques sont sans influence, prouve la nature sympathique de ces fibres glycosécrétrices.

De même une intervention sur le plexus solaire, où aboutissent les fibres splanchniques et où elles se relaient avant

de gagner les divers organes abdominaux, est capable d'intervenir sur le métabolisme hydrocarboné.

C'est ainsi que RÉTIF obtint par extirpation des ganglions semi-lunaires une hypoglycémie aboutissant à la mort dans l'hypothermie. On connaît bien en clinique, d'ailleurs, les influences exercées sur la glycémie par les lésions du plexus solaire. Récemment, DE TAKATS et CUTHBERT, ayant observé chez le chien une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone par ganglionectomie coeliaque, traitèrent par cette méthode deux enfants diabétiques avec un certain succès. Quel que soit l'intérêt de ces recherches, il est évident que l'intervention du plexus coeliaque est trop complexe, tant dans sa nature que dans son aboutissant, pour que son étude puisse être de quelque utilité dans la connaissance du rôle de l'innervation hépatique.

Il nous faut enfin signaler que des réactions glycémiques ont pu être mises en jeu par intervention sur les points les plus divers du sympathique. Le fait a été notamment réalisé par CYON et ALADOFF, par ECKHARD. Ces auteurs ont obtenu une glycosurie par section du ganglion cervical inférieur, du premier ganglion thoracique ou de l'anse de Vieussens, ainsi que par section du nerf vertébral. Les résultats dans ces interventions sont d'ailleurs inconstants et il est vraisemblable qu'il s'agit d'hyperglycémie réflexe. Quant à la réaction hyperglycémique produite par la résection des chaînes sympathiques lombaires (FONTAINE et HERMANN), le fait qu'elle est prévenue par la pancréatectomie tendrait à prouver qu'elle est d'origine insulaire. Quoi qu'il en soit, il semble bien que certaines fibres sympathiques centripètes puissent avoir une action glyco-sécrétrice.

Il découle des faits que nous venons d'exposer brièvement que le sympathique a une action importante sur le métabolisme hydrocarboné. Mais son interprétation n'apparaît plus aussi simple aujourd'hui qu'à l'époque de CLAUDE BERNARD. On peut concevoir, en effet, que le sympathique agisse sur la glycémie aussi bien par les innervations surrénale et pancréatique que par l'innervation hépatique. C'est en somme la même question que celle qui s'est posée pour le mécanisme de la glycosurie bulbaire. Nous avons dit qu'il résulte des diverses expériences pratiquées que le mécanisme de cette

dernière est mixte et que l'innervation surrénale et l'innervation hépatique sont les deux voies par lesquelles passe essentiellement l'influx hyperglycémiant. Cette conclusion s'applique à l'hyperglycémie sympathique.

La dualité de mécanisme de cette dernière a d'ailleurs été démontrée directement en 1922 par **TOURNADE** et **CHABROL**. Ces auteurs pratiquèrent une anastomose surréno-jugulaire chez deux chiens, en enlevant la surrénale gauche à l'un d'eux et en anastomosant sa veine surrénale droite, après avoir lié son abouchement cave, à la jugulaire de l'autre. Ils dosèrent les glycémies des deux chiens avant et après excitation du splanchnique droit du chien transfuseur. Ils constatèrent dans ces conditions que les deux chiens répondaient par une hyperglycémie. La réaction du chien transfusé était par conséquent due à l'adrénalino-sécrétion, tandis que, dans celle du chien transfuseur, il ne pouvait être question d'un mécanisme adrénalinique, mais seulement d'une action nerveuse directe. Les auteurs avaient donc montré la dualité de mécanisme, à la fois adrénalino-sécréteur et glyco-sécréteur, de l'hyperglycémie due à l'excitation des splanchniques. Dans les conditions normales, il est évident que les deux mécanismes doivent intervenir et se compléter. Quant à la voie suivie par les fibres glyco-sécrétrices, **TOURNADE** et **CHABROL** ne pouvaient dans leur expérience la préciser, mais il était logique de penser qu'elle gagnait le foie par les nerfs de cet organe.

Ce point, qui restait probable mais non démontré, a été établi, en 1928, par **ASTANIN** et **RUBEL** dans des expériences de perfusion du foie. Ces physiologistes russes sont parvenus à perfuser un foie ayant perdu toutes ses connexions vasculaires, en ayant gardé intactes ses connexions nerveuses. Pour cela, ils ont réalisé dans l'organisme des chiens d'expérience trois systèmes circulatoires isolés. Le premier correspondant à la partie sus-diaphragmatique du corps, n'est point modifié par l'expérience ; il est normalement parcouru par le sang de l'animal et entretenu par son cœur ; il est seulement réduit par la ligature, au-dessus du diaphragme, de l'aorte et de la veine cave inférieure ; ce système circulatoire entretient la nutrition du système nerveux central et végétatif dans sa portion sus-diaphragmatique. Le second système, perfusé par du liquide de Ringer, correspond à la

partie sous-diaphragmatique du corps à l'exception du foie ; la perfusion s'y opère entre l'aorte, juste au-dessus du diaphragme, d'une part, et la veine cave inférieure, entre l'abouchement des veines rénales et des veines sus-hépatiques, ainsi que la veine porte, d'autre part. Enfin, le troisième système correspond seulement au foie isolé. La perfusion est réalisée en faisant arriver le sang par des canules placées dans la veine porte et dans l'artère hépatique et en le recevant par une canule placée dans la veine cave inférieure, entre les deux ligatures précédemment indiquées, c'est-à-dire à l'abouchement des veines sus-hépatiques. La perfusion est faite avec une solution de Ringer, sur laquelle on effectue les dosages nécessaires. Les organes sont laissés en place, les incisions opératoires refermées, l'animal réchauffé et la respiration artificielle pratiquées après trachéotomie. On voit que dans ces conditions, le foie a conservé intégralement son apport nerveux. Au contraire, il est parfaitement isolé au point de vue circulatoire et ne peut plus recevoir aucune influence hormonale. Ceci étant, après section de la moelle entre la troisième et la quatrième vertèbres cervicales, les auteurs pratiquèrent l'excitation du sympathique au-dessus du diaphragme au moyen d'un chariot de Du Bois-Reymond ; ils firent des excitations de 1 minute séparées par des repos de 2 minutes. Les modifications fonctionnelles du foie auxquelles on assistait alors ne pouvaient, dans ces conditions, être produites que par les influences qui lui parvenaient directement de son innervation.

Les auteurs effectuèrent le dosage du sucre dans le liquide de perfusion venu du foie, d'abord avant l'excitation, puis dix minutes après celle-ci. Ils répétèrent la même expérience sur deux chiens, à deux reprises chez l'un, à trois chez l'autre, avec une heure d'intervalle entre chacune d'elles. Sur les cinq expériences ainsi effectuées, ils obtinrent quatre fois une augmentation de la teneur en sucre, une fois seulement une légère diminution. La moyenne de l'augmentation fut de 3,6 %. Les auteurs conclurent de leurs expériences que le sympathique a sur le foie une action directe augmentant la production du sucre.

De la série d'expériences que nous venons de passer en revue, il découle à l'évidence que le sympathique augmente

la glycogénolyse hépatique et, par conséquent, élève la glycémie. Certes, il s'agit d'un phénomène normalement complexe, mais parmi les mécanismes en jeu, l'action de l'innervation hépatique est certaine, comme cela est démontré par les expériences de **TOURNADE** et **CHABROL** et surtout par celles d'**ASTANIN** et **RUBEL**.

3° RÔLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS LES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES PRODUITES PAR INTERVENTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE.

On sait que la découverte de la glycosurie bulbaire par **CLAUDE BERNARD** eut comme point de départ une hypothèse qui fut infirmée par la suite de ses expériences. L'éminent physiologiste, constatant l'apparition de glycosurie après excitation du pneumogastrique, avait cru tout d'abord à une action glycogénolytique directe de ce nerf sur le foie. Mais il dut reconnaître, nous l'avons vu, que c'était par le sympathique que se propageait cet influx. Il constata, en effet, que la section des pneumogastriques n'empêche pas l'apparition de la glycosurie par piqure bulbaire. Il vit que l'excitation du bout périphérique de ce nerf est sans action, tandis que celle du bout central produit de la glycosurie. **CLAUDE BERNARD** conclut que le pneumogastrique est capable seulement d'une action centripète génératrice d'hyperglycémie après réflexe bulbaire. Il attribua d'ailleurs la plus grande importance dans la régulation des hydrates de carbone à cette action centripète et plaça le point de départ essentiel de l'excitation réflexogène dans les terminaisons vagues sensibles pulmonaires.

Les constatations de **CLAUDE BERNARD** furent confirmées par ses contemporains, notamment par **ECKHARD**. Cet auteur vit la possibilité de glycosurie par section du pneumogastrique et il admit sa nature réflexe. Les hyperglycémies réflexes par excitation du bout central du pneumogastrique ont été reproduites par divers expérimentateurs, en particulier par **LAFFONT**, qui en rapprocha l'hyperglycémie due à l'excitation du nerf de **Cyon** chez le lapin, et plus récemment par **BREMER** et **LECLERCQ**. On peut considérer que ces hyperglycémies se ramènent, en définitive, à celles que nous avons déjà étudiées, puisqu'elles s'effectuent par l'intermédiaire des centres ner-

veux et des voies centrifuges sympathiques ; elles ne posent donc aucun problème nouveau au point de vue de l'innervation hépatique.

Cependant, la possibilité d'une action directe des pneumogastriques sur le métabolisme hydrocarboné ne tarda pas à être soupçonnée. MORAT et DUFOURT, en 1894, constatèrent que l'excitation du pneumogastrique entraîne des modifications variables de la glycémie. Le plus souvent, il se produit une hypoglycémie, mais parfois aussi une hyperglycémie. Ces auteurs, observant que l'ablation du pancréas ne modifiait pas le phénomène, crurent pouvoir conclure à une action directe sur le foie.

Une étude systématique de l'action du pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie a été entreprise par STEFANI et ses collaborateurs, au cours de recherches générales tendant à préciser le rôle joué par le vague dans la régulation des échanges, recherches qui furent poursuivies entre 1902 et 1920. Les premières de ces expériences furent faites par VASOIN, puis par FARINI, enfin par BERTI et RONCATO, qui utilisèrent la glycogénolyse physiologique des grenouilles sortant de l'état d'hivernation. Ces auteurs constatèrent que, chez les grenouilles, dont les deux pneumogastriques avaient été sectionnés, la perte de glycogène hépatique produite par l'élévation brusque de la température ambiante est plus forte que chez les grenouilles normales. Ces recherches furent étendues aux lapins par ROSSI, qui obtint des résultats concordants. Cet auteur utilisa trois séries de lapins chez lesquels il pratiqua, aux premiers une vagotomie double, aux seconds une vagotomie unilatérale, enfin aux troisièmes seulement les manipulations opératoires. Les vagotomies étaient effectuées au-dessous de l'origine des laryngés inférieurs. Après 48 heures de jeûne, les lapins étaient sacrifiés et leur glycogène dosé. ROSSI trouva chez les lapins de contrôle un taux moyen de glycogène de 0,654, chez ceux ayant subi une vagotomie unilatérale un taux de 0,590, chez ceux ayant subi une vagotomie bilatérale un taux de 0,461. D'autre part, tandis que les premiers n'eurent jamais de sucre dans leurs urines, les seconds eurent une glycosurie transitoire, les troisièmes une glycosurie forte et persistante.

De cet ensemble de travaux, l'école de STEFANI conclut que

le vague a une action inhibitrice sur la transformation du glycogène hépatique en glucose. Cette constatation entraine dans le cadre général de la conception de rôle frénateur attribué à ce système d'innervation.

Les physiologistes de l'école de STEFANI s'étaient posé la question de la valeur même de leurs expériences. Ils s'étaient demandé si cette action inhibitrice du vague, dont ils venaient de démontrer l'existence, agissait bien directement sur le foie lui-même ou si, au contraire, elle s'opérait par l'intermédiaire de mécanismes hormonaux, pancréatiques notamment. A cet effet, RONCATO fit en 1915 d'ingénieuses expériences. Après avoir tué des lapins par section de la carotide, il ouvrait immédiatement la cavité abdominale et coupait un morceau de foie qu'il laissait libre dans cette cavité. Puis, l'abdomen refermé, il excitait électriquement le pneumogastrique au cou pendant une demi-heure à une heure et demie. Il dosait ensuite le glycogène du foie resté en place et celui du fragment de cet organe privé de toute connexion. Dans ce dernier, il obtint un taux moyen de glycogène de 0,824 %, tandis que, dans le foie laissé en place, il trouvait une moyenne de 1,074 %. Chez des animaux témoins, au contraire, chez lesquels toutes les interventions avaient été faites, hors l'excitation du vague, il trouva sensiblement les mêmes chiffres dans les deux parties du foie. Considérant que, dans ces expériences pratiquées sur des animaux qui venaient d'être tués, l'action du pneumogastrique n'avait pu se faire par l'intermédiaire de réactions vaso-motrices ou de modifications dans la quantité d'hormones arrivant au foie, RONCATO conclut qu'il avait démontré la possibilité d'une action inhibitrice directe du vague sur la glycogénèse hépatique. Il pensa que le mécanisme nerveux et le mécanisme humoral devaient tous deux exister dans l'organisme, qu'ils étaient capables d'additionner leur effet ou de se suppléer.

Cette conception du rôle direct du vague sur la glycogénèse hépatique, brillamment soutenue par les physiologistes italiens, ne devait pas prévaloir. Avec la découverte de l'insuline, l'attention s'est concentrée sur cette hormone et sur les incréctions d'action analogue. L'influence du système nerveux dans la décharge glycémique a paru s'opérer essentiellement à titre de régulation des sécrétions hormonales. On doit en particulier à ZUNZ et LA BARRE d'avoir montré le rôle insu-

lino-sécréteur du pneumogastrique. Certes, leur conception a été attaquée, notamment par GAYET qui a établi que l'influx nerveux n'est pas nécessaire à l'insulino-sécrétion. Qu'on accorde à ce phénomène un rôle essentiel ou, au contraire, très limité, il n'en reste pas moins que le vague est susceptible d'agir sur la glycémie et qu'il est capable de modifier la sécrétion insulaire. Il est donc naturel de penser que l'action hypoglycémiante du pneumogastrique doit se faire, au moins en grande partie, par l'intermédiaire des îlots de Langerhans.

Ce qu'il est plus difficile d'affirmer, et c'est le point qui nous intéresse ici, c'est que le vague est susceptible d'agir directement, sans intermédiaire hormonal, sur la glycogénèse hépatique. Pour répondre à cette question, il était naturel d'expérimenter l'action de l'excitation du pneumogastrique sur un foie dont toutes les connexions endocriniennes auraient été supprimées. Cela fut tenté, dès 1923, par SNYDER, WELLS et CULLEY, dans leurs expériences de perfusion de foie de tortue. Ces auteurs constatèrent dans ces conditions que l'excitation électrique du bout périphérique du pneumogastrique produit une diminution de la quantité de sucre sortant du foie. Ils furent incapables de trancher le problème de savoir s'il s'agit d'un phénomène vaso-moteur ou d'une action directe sur la cellule hépatique.

Mais les recherches les plus intéressantes sur la mise en évidence de l'action directe du vague sur le foie sont certainement celles d'ASTANIN et RUBEL. Nous avons déjà décrit la technique d'expérimentation utilisée par les auteurs russes à propos de l'action du sympathique ; nous n'y reviendrons pas. Ils pratiquèrent l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique sur neuf chiens, en répétant l'expérience à deux ou trois reprises avec un repos d'une heure entre chacune d'elles. Au total 21 expériences furent faites. Dans 10 de celles-ci, ils constatèrent que l'excitation vagale entraîne une diminution du sucre, cinq fois ils n'obtinrent pas de modification, six fois ils virent, au contraire, une augmentation. La variation moyenne obtenue fut une diminution de 1,7 %. Cette partie des expériences d'ASTANIN et RUBEL est, par conséquent, peut-être un peu moins démonstrative que celle qui a trait à l'excitation du sympathique. Elle tend tout de même à montrer que le vague a une action inhibitrice sur la production de sucre par le foie.

Il nous paraît difficile d'être très nets, après la revue que nous venons de faire, sur l'action directe du pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie. Si l'action indirecte, par l'intermédiaire d'hormones, est certaine, l'action directe, se faisant par les nerfs du foie eux-mêmes, est seulement probable. Il est vraisemblable que le pneumogastrique envoie au foie des fibres inhibitrices de la glycogénolyse. Peut-être même lui envoie-t-il aussi des fibres à fonction inverse. Cette question demande incontestablement de nouvelles recherches pour être résolue.

4° ACTION SUR LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ DES INTERVENTIONS DIRECTES SUR LES NERFS DU FOIE

Il ressort de l'étude critique que nous venons de faire que l'action sur le métabolisme hydrocarboné exercée par des interventions en des points variables du système nerveux se fait pour une part par l'intermédiaire des nerfs du foie. Il était naturel, par conséquent, d'étudier l'influence des interventions sur ces nerfs eux-mêmes. Certes, de telles expériences sont aveugles, puisque la nature des différents nerfs qui passent dans le pédicule hépatique n'est pas unique et que, sans doute, leurs fonctions ne sont pas identiques ; mais il est néanmoins intéressant de voir quelle peut être la somme de ces excitations. Ces expériences peuvent, en effet, apporter une contribution capitale au problème si controversé de la nature nerveuse ou humoralé de la régulation du métabolisme hydrocarboné.

Cette étude fut autrefois amorcée par MACLEOD qui montra que l'excitation du plexus hépatique, comme celle du plexus solaire, était suivie d'une prompte libération de glucose par le foie. Le physiologiste américain crut devoir conclure que l'action glycosécrétrice du sympathique se faisait directement sur le foie et non par l'intermédiaire des surrénales.

Mais c'est pratiquement dans ces dix dernières années que le problème a été abordé dans toute son ampleur par un certain nombre de physiologistes et de chirurgiens, qui ont minutieusement étudié l'action de l'énervation du foie. Nous allons essayer de dégager de ces travaux des conclusions au point de vue de la fonction glycogénique du foie. Avant de les

analyser, il nous faut remarquer d'ailleurs que le but poursuivi dans ces recherches a été assez différent suivant les cas : la plupart sont d'inspiration purement physiologique, tandis que les autres sont orientées d'une façon nettement chirurgicale, visant à mettre au point un procédé de cure radicale du diabète sucré.

Les expériences dont nous allons confronter les résultats ont toutes été pratiquées sur des chiens. Mais la technique d'énervation utilisée n'a pas été toujours la même. Si certains auteurs ont pratiqué une énervation aussi complète que possible, supprimant non seulement les nerfs du pédicule hépatique, mais aussi les branches qui abordent le foie en traversant la partie haute du petit épiploon, d'autres se sont contentés de faire une sympathectomie péri-artérielle ou encore péri-veineuse. Cette sympathectomie, elle-même, a été, suivant les cas, mécanique ou chimique. On conçoit que ces variations de technique puissent expliquer certaines divergences dans les résultats.

Il faut distinguer deux points très différents dans l'influence de l'énervation hépatique sur le métabolisme hydrocarboné : la modification de la glycémie à jeûn, d'une part, et, d'autre part, celle de la tolérance aux hydrates de carbone, c'est-à-dire la modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Les résultats obtenus à ce second point de vue sont beaucoup plus nets que ceux relatifs aux premiers.

Le premier auteur qui étudia l'influence de l'énervation hépatique sur la fonction sucrée du foie, CHIANELLO, obtient des modifications considérables de la glycémie. Dans deux premières communications (1927-1929), il envisagea les modifications de la glycémie produites par sympathectomie de l'artère hépatique : il obtint dans ces conditions une chute transitoire de la glycémie, tombant dans certains cas à la moitié de la valeur initiale, le retour au chiffre de départ se faisant au bout de 30 à 56 jours. Dans une troisième communication, il étudia au contraire l'action de la sympathectomie péri-portale : il obtint alors une hyperglycémie atteignant et dépassant même parfois le double de la valeur initiale, ce taux maximum étant atteint au bout de 24 à 72 heures. Cette réaction hyperglycémique est essentiellement transitoire : elle est terminée entre le quatrième et le huitième

jour ; une certaine hypoglycémie lui fait souvent suite. CHIANELLO n'observa pas de différence entre les modifications produites par sympathectomie chirurgicale ou chimique.

Les résultats si nets obtenus par CHIANELLO n'ont pas été confirmés par tous les auteurs qui ont repris cette étude. Il semble toutefois qu'il faille distinguer ceux qui ont pratiqué la sympathectomie de l'artère hépatique et ceux qui ont tenté de réaliser une énérvation totale du foie. Les premiers, c'est-à-dire DE FERMO et, plus récemment, DONATI et CAVAZZA, ont obtenu, comme CHIANELLO, une hypoglycémie transitoire. DE FERMO, opérant sur six chiens, observa une hypoglycémie de 35 à 50 % au-dessous de la valeur initiale, ce chiffre étant atteint entre le dixième et le vingtième jour ; puis la glycémie remontait pour retrouver son taux pré-opératoire au bout de un à deux mois. DONATI et CAVAZZA, enfin, constatèrent sur cinq chiens qu'ils opérèrent, une hypoglycémie transitoire plus discrète, de l'ordre de 10 à 20 % de la valeur initiale ; son maximum fut observé au bout d'un mois et le taux initial était rejoint vers le deuxième mois.

Au contraire, les auteurs qui ont pratiqué une énérvation aussi complète que possible du foie, n'ont, dans l'ensemble, observé aucune modification de la glycémie à jeun. Telles sont les conclusions de CONTI, de DEPISCH, HASENÖHRL et SCHÖNBAUER, de DONALD, de DE TAKATS et CUTHBERT, de DEMANT, de KOMATSU. Les résultats obtenus par ce dernier ont une valeur toute spéciale en raison de l'énorme matériel expérimental accumulé par l'auteur japonais. Un peu différente est la conclusion de ESTELLA Y BERMUDEZ DE CASTRO qui, faisant l'opération chez deux chiens, obtint une hyperglycémie de 5 et de 10 %. Les recherches de cet auteur sont trop limitées pour qu'elles puissent infirmer l'ensemble des résultats obtenus.

Il apparaît par conséquent que l'énérvation du foie n'a pas d'influence nette sur la glycémie. C'est à peine si on peut retenir la possibilité d'une certaine hypoglycémie dans les jours qui suivent l'intervention et cela peut-être surtout à la suite de la simple sympathectomie de l'artère hépatique ; il est vraisemblable que les phénomènes vaso-moteurs, qui suivent cette dernière opération, en sont, pour une part, responsables. A la réflexion, d'ailleurs, le caractère négatif de ces

résultats ne surprend pas. La régulation des hydrates de carbone peut se faire par des moyens multiples : en détruisant les nerfs du foie, on supprime un de ces moyens ; il est facile aux autres de le suppléer très rapidement.

Au contraire, l'énervation du foie semble avoir une action très nette sur la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone. C'est là un fait qui se dégage avec beaucoup de netteté des expériences que nous confrontons. A l'exception de CHIANELLO, tous les auteurs que nous avons cités pratiquèrent chez leurs chiens des épreuves d'hyperglycémie alimentaire : presque tous constatèrent une modification de la courbe glycémique.

Seuls DONALD, d'une part, DE TAKATS et CUTHBERT, d'autre part, ne virent aucun changement dans celle-ci. DONALD injecta à des chiens, par voie intra-veineuse 0 gr. 38 de glucose par kilog de poids corporel pendant la période allant du dixième jour au quatrième mois après l'énervation hépatique : il ne constata aucune modification de la courbe d'hyperglycémie. DE TAKATS et CUTHBERT explorèrent, sur deux chiens pendant sept mois après l'énervation du foie, l'effet de l'injection de 2 gr. de dextrose : ils n'observèrent de même aucune modification appréciable de la courbe. Les résultats négatifs obtenus par les auteurs américains vont à l'encontre des constatations faites par tous les autres physiologistes, ce qui peut s'expliquer, d'ailleurs, par la différence dans la voie d'introduction du sucre.

Parmi les expériences positives que nous allons maintenant envisager, une place à part revient à celles de CONTI. Cet auteur explora l'hyperglycémie alimentaire de cinq chiens, 15 jours après l'énervation hépatique ; il eut recours à l'ingestion de 1 gr. de glucose par kilog. Il obtint dans ces conditions un net aplatissement de la courbe d'hyperglycémie. Nous aurons à revenir sur les expériences de CONTI à propos du rôle de l'innervation hépatique dans l'hyperglycémie alimentaire ; cet auteur, en effet, s'est appliqué à élucider ce dernier problème et non l'action même de l'énervation hépatique.

Quant à la communication de DEMANT, qui est basée sur un seul chien et une seule épreuve après énervation, et à celle de ESTELLA Y BERMUDEZ DE CASTRO, reposant sur deux chiens et une seule épreuve, elles ne sauraient avoir qu'une valeur

de contrôle. Elles confirment, d'ailleurs, entièrement les résultats obtenus par les autres auteurs, c'est-à-dire l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie.

L'étude poursuivie par DE FERMO avait été déjà plus complète. Basée sur six chiens, elle avait conclu à un aplatissement transitoire de la courbe d'hyperglycémie, l'épreuve redevenant normale au bout de 1 à 2 mois. Les expériences de DONATI et CAVAZZA sont analogues : elles ont été faites sur cinq chiens et conduisent à des résultats identiques. DEPISCH, HASENÖHRL et SCHÖNBAUER pratiquèrent chez trois chiens une énérvation plus complète du foie : ils constatèrent un aplatissement de la courbe hyperglycémique obtenue par ingestion de 2 gr. de glucose par kilog ; ils virent, d'autre part, la diminution ou même l'absence de la phase hypoglycémique. Contrairement à ce qui fut observé par les auteurs italiens, ces modifications persistèrent au bout de 2, 4 et 5 mois.

Mais l'étude vraiment systématique du comportement à l'introduction de glucose des chiens ayant subi l'énérvation hépatique a été faite par KOMATSU. L'auteur japonais pratiqua un nombre considérable d'épreuves de glycémie alimentaire chez quatre chiens sur lesquels il avait réalisé une énérvation hépatique aussi complète que possible, tandis que deux chiens n'ayant subi qu'une laparotomie, servaient de contrôle. Aucune modification ne fut observée chez ces derniers. Au contraire, les animaux d'expérience montrèrent une modification des plus nettes de leur courbe de glycémie alimentaire. Il y eut toujours un aplatissement de la courbe hyperglycémique. Chez l'un des chiens, l'expérience fut arrêtée au bout de 10 semaines, alors que la modification était encore très intense. Chez les trois autres, l'expérience poursuivie beaucoup plus longtemps est vraiment démonstrative : chez deux d'entre eux, la modification s'atténua et la courbe était redevenue normale au bout de 10 et 16 semaines ; chez le troisième, au contraire, 63 semaines après le début de l'expérience la courbe hyperglycémique restait nettement aplatie. D'autre part, la partie hypoglycémique de la courbe tend à augmenter de netteté après énérvation ; cette dernière modification s'atténue, elle aussi, au bout de quelques mois. Si nous faisons abstraction des changements légers, de sens variable et d'interprétation délicate, apportés à la partie hypoglycémique de la courbe, nous voyons que les expériences de

KOMATSU confirment parfaitement, en les complétant, celle de DEPISCH et de ses collaborateurs. C'est donc sur des faits bien établis que nous pouvons maintenant conclure.

L'énervation du foie produit un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, c'est-à-dire qu'elle augmente la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone. Sans vouloir entrer, pour l'instant, dans l'étude du mécanisme de l'hyperglycémie alimentaire, nous pouvons dire que ces constatations prouvent que ces expériences d'énervation ont supprimé un élément, dont l'action favorisait l'élévation de la glycémie. Comme l'intervention a porté seulement sur les nerfs qui se rendent au foie, sans toucher aux sources ni aux voies de transport hormonales, il en résulte que c'est par les nerfs du foie que passe cet influx hyperglycémiant. Ces expériences prouvent à l'évidence l'importance de l'innervation hépatique dans le mécanisme de la charge glycémique. Certes, cette augmentation de la tolérance a, dans l'ensemble, été temporaire; certaines suppléances se sont, par conséquent, constituées au bout d'un certain temps dans l'organisme.

On pourrait, il est vrai, se demander si cette augmentation de la tolérance n'est pas réalisée par des modifications de la fonction glycogénique tissulaire et, en particulier, musculaire. La chose est possible, mais comme, ainsi que nous le verrons, les autres modifications fonctionnelles et les altérations anatomiques produites par l'énervation hépatique sont, elles aussi, temporaires, il est plus vraisemblable d'admettre que c'est au niveau du foie lui-même que se produisent ces phénomènes de suppléance ou de régénération.

On s'est demandé si la mise en évidence du rôle de l'innervation hépatique dans la charge glycémique ne pourrait avoir une application pratique. Puisque l'énervation hépatique augmente la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone, il était tentant de l'utiliser pour augmenter cette tolérance chez les diabétiques. Des expériences préalables ont été pratiquées dans ce but par DEPISCH, HASENÖHRL et SCHÖNBAUER et reprises par KOMATSU.

La technique de ces expérimentateurs a été la suivante : ils ont déterminé chez des chiens un diabète artificiel par extirpation partielle du pancréas ; puis, ayant constaté la diminution de la tolérance de ces animaux aux hydrates de carbone,

ils pratiquèrent chez eux l'énervation du foie ; ils étudièrent alors de nouveau leur tolérance. DEPISCH et ses collaborateurs virent de cette façon, dans un cas, les troubles de la glyco-régulation s'amender totalement et d'une façon persistante. Dans un autre cas, l'énervation du foie n'ayant que peu amélioré la tolérance, ils pratiquèrent une sympathectomie des quatre membres ; cette tolérance devint alors normale.

Ces résultats étaient trop fragmentaires. Aussi KOMATSU reprit-il la question sur une échelle beaucoup plus étendue. Ayant minutieusement étudié le résultat des extirpations partielles de pancréas, il pratiqua l'énervation du foie. De ses nombreuses expériences, on peut conclure que l'énervation hépatique peut améliorer les troubles glyco-régulateurs d'un diabète pancréatique bénin, mais est sans action sur un diabète grave. Ces recherches préliminaires ont, par conséquent, été dans l'ensemble, assez décevantes. Il n'est pas étonnant qu'elles n'aient pas franchi le domaine de l'expérimentation.

Des expériences que nous venons d'analyser, nous pouvons déduire que l'énervation du foie entraîne des troubles dans le métabolisme hydrocarboné. Certes, elle ne modifie pas la glycémie et cela s'explique aisément par l'action régulatrice des facteurs humoraux qui sont entièrement conservés, mais elle peut abaisser le glycogène hépatique, comme l'a vu DEMANT. Surtout, elle modifie, au moins d'une façon transitoire, les réactions de l'organisme à l'introduction d'hydrates de carbone : la courbe d'hyperglycémie alimentaire s'aplatit. Les expériences d'énervation hépatique prouvent, par conséquent, que les nerfs du foie ont une action glyco-sécrétrice certaine.

5° ROLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS LES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES ALIMENTAIRES

On sait que l'ingestion d'une certaine quantité d'hydrates de carbone, de glucose par exemple, produit dans l'organisme qui la reçoit une modification transitoire importante de la glycémie. La réaction essentielle ainsi produite est constituée par une hyperglycémie, qui débute quelques minutes après l'introduction de sucre, atteint son maximum au bout d'une demi-heure à une heure et est ordinairement terminée à la deuxième heure. Il s'y ajoute habituellement d'autres réactions,

notamment une hypoglycémie secondaire plus ou moins importante. L'hyperglycémie alimentaire, mise en évidence par GILBERT et BAUDOIN, a reçu des applications cliniques d'un grand intérêt : on doit en particulier aux travaux de MARCEL LABBÉ la démonstration de sa valeur séméiologique dans les maladies du foie.

Malgré les utilisations pratiques qu'ont reçues les réactions glycémiques alimentaires, l'accord est loin d'être fait sur le mécanisme de ces phénomènes. Certes, celui de l'hypoglycémie secondaire et celui de l'hyperglycémie tardive quelquefois constatée semblent actuellement élucidés : la première paraît consécutive à une décharge d'insuline, l'autre probablement à une décharge d'adrénaline. Au contraire, la réaction principale hyperglycémique reste d'une interprétation discutée.

On admet ordinairement que l'hyperglycémie alimentaire est due au passage à travers le foie du sucre ingéré. Devant l'arrivée massive d'hydrates de carbone, le foie ne peut en transformer qu'une partie en glycogène, le reste franchissant sans modifications le filtre hépatique ; d'où l'apparition de l'hyperglycémie. Cette dernière se termine lorsque le sucre circulant est fixé par le foie ainsi que par les tissus, vraisemblablement sous l'action d'une décharge insulinique qui, comme nous l'avons dit, dépasse souvent le but à atteindre. Selon cette conception classique, ordinairement admise en France, l'intensité de l'hyperglycémie alimentaire mesure la valeur de la cellule hépatique elle-même dans sa fonction glycopexique.

Pourtant, des objections furent soulevées contre cette conception et EISNER et FORSTER, en 1921, STAUB, en 1922, se demandèrent si l'hyperglycémie alimentaire ne serait pas due à une excitation de la fonction glycogénolytique du foie par un réflexe nerveux créé au niveau du tube digestif par l'arrivée du repas hydrocarboné. Mais c'est surtout UMBER, en 1925, qui donna corps à cette théorie. La même conception était défendue l'année suivante par CONDORELLI.

Pour appuyer cette interprétation, ces auteurs se sont basés sur un certain nombre de particularités de la réaction hyperglycémique. La première de celles-ci est sa précocité parfois extrême. L'hyperglycémie, en effet, est souvent déjà nette au bout d'une dizaine de minutes. MAHLER et RISCHAWY, introduisant le glucose par sonde duodénale, ont constaté une

hyperglycémie dès la troisième minute. Un deuxième argument est l'indépendance de l'intensité de la réaction vis-à-vis de la dose ingérée. Si on pratique l'épreuve avec des quantités croissantes d'hydrates de carbone, on constate, en effet, que l'hyperglycémie n'augmente pas dans les mêmes proportions et ne dépasse pas un maximum. Certains auteurs ont même considéré son intensité comme parfaitement fixe : HANSEN, par exemple, a obtenu une hyperglycémie d'égale importance avec des doses variant de 20 à 400 gr. Il semble même que les réponses hyperglycémiques puissent excéder la quantité d'hydrates de carbone ingérée. D'autre part, on pouvait s'étonner de voir la réaction hyperglycémique se produire aussi bien pour l'ingestion de glucose que pour celle d'aliments d'absorption intestinale plus difficile, tels que le pain, de la voir apparaître après ingestion de protéines et en tout cas de constater qu'elle est favorisée par un repas mixte.

Enfin, à ces considérations, CONDORELLI ajouta des arguments cliniques : pour lui, l'augmentation de l'hyperglycémie alimentaire ne se verrait pas chez les insuffisants hépatiques, mais chez les sujets atteints de déséquilibre neuro-végétatif comme les basedowiens. De même, pensa REDNIK, se basant sur l'aplatissement de la courbe hyperglycémique observée chez l'homme après traitement par le chlorure de calcium.

Nous ne nous arrêterons pas à ces derniers arguments : ils ont été réduits à leur véritable proportion par de nombreuses études cliniques, notamment par celles de MARCEL LABBÉ. Il n'en reste pas moins que les objections faites à la théorie classique doivent être prises en considération. Elles ont eu le mérite de mettre en lumière la complexité du phénomène de l'hyperglycémie alimentaire. L'action des phénomènes digestifs est considérable, en particulier celle de la sécrétion gastrique et surtout celle de la sécrétion pancréatique comme l'ont montré les recherches de MARTINO.

La conception de l'hyperglycémie réflexe d'UMBER, si séduisante pour expliquer certaines anomalies de la réaction, a donné lieu à de nombreuses critiques. La valeur de l'argument tiré de la rapidité de l'hyperglycémie a été bien diminuée par POLLAK qui rappela les expériences de CORI et de WOODYATT sur la vitesse d'absorption intestinale du glucose. D'autre part, comme POLLAK le fait remarquer, l'hyperglycémie alimentaire est très élevée chez le lapin dont toutes

les réserves de glycogène ont été épuisées par intoxication phosphorée (FRANK et ISAAC) ou par le jeûne (GRUNKE et HESSE).

Divers auteurs ont entrepris de résoudre le problème par l'expérimentation. On pouvait tenter de le faire, tout d'abord, en comparant les glycémies porte et sus-hépatique pendant la réaction. GIGON trouva la glycémie porte légèrement inférieure à la glycémie sus-hépatique, mais il a attribué cette différence à l'absorption lymphatique. BORODULIN, reprenant ces expériences, pensa avoir apporté la démonstration de la théorie classique. Il vit, en effet, les deux glycémies rester d'abord parallèles, puis la glycémie sus-hépatique baisser plus que la porte : dans la première phase, tout le sucre passerait à travers le foie, dans la seconde, il serait partiellement fixé par cet organe. Mais CONTI objecta que les animaux de BORODULIN avaient été anesthésiés à la morphine et qu'il faudrait tenir compte de l'hyperglycémie morphinique.

On a essayé de trancher le problème en supprimant le réflexe, s'il existe, par des poisons végétatifs. Un grand nombre de recherches ont été faites, notamment par GRUNKE, par POLLAK, par HETENYI et POGANY, en paralysant les terminaisons nerveuses, soit par l'ergotamine seule, soit par l'ergotamine associée à l'atropine. Elles ont montré, dans l'ensemble, que ces substances diminuent l'intensité de la réaction hyperglycémique lorsque le glucose est introduit par voie digestive, alors qu'elles sont sans effet lorsqu'il est administré par voie veineuse. Mais ces expériences, effectuées sur l'animal ou sur l'homme, ne sont pas toujours nettes et CONTI, qui les a répétées, n'a guère obtenu que des résultats négatifs. D'autre part, même si on admet qu'elles sont dans l'ensemble positives, elles ne peuvent que prouver l'existence de facteurs nerveux, sans préciser si les réflexes déclenchés aboutissent au foie ou à des glandes endocrines comme le pancréas ou les surrénales.

Il était donc naturel, pour se mettre à l'abri de ces causes d'erreur, d'examiner les modifications de l'hyperglycémie alimentaire produites par l'énervation hépatique. C'est ce que fit CONTI : il vit que la hauteur de la réaction hyperglycémique était très nettement diminuée par cette intervention. Comme nous l'avons vu, les résultats obtenus par l'auteur italien ont été confirmés par une longue série d'expériences,

en particulier par celles de DEPISCH, HASENÖHRL et SCHÖNBAUER, de KOMATSU. D'autre part, CONTI réfuta l'objection qui pouvait lui être faite, selon laquelle la modification de la réaction hyperglycémique serait due aux troubles apportés dans le régime circulatoire intra-hépatique par l'énervation de l'organe : il pratiqua l'injection de glucose dans une racine de la veine porte et n'observa alors aucune altération de la courbe hyperglycémique. La modification précédente était donc bien due à un réflexe issu de la paroi digestive.

Il découle de ces diverses recherches qu'on ne peut guère nier l'existence d'un facteur réflexe entéro-hépatique dans le mécanisme de l'hyperglycémie alimentaire. MAHLER et RISCHAWY, en introduisant par une sonde le glucose à des niveaux différents de l'intestin supérieur, localisèrent son point de départ à la partie haute du jéjunum. Ajoutons que SCHEL-LONG et KRAMER considérèrent que ce réflexe agissait par production de glycémine. Les critiques ont été trop accumulées contre la théorie de LOEWI pour que nous ayons à discuter cette conception.

Il ressort de l'exposé que nous venons de faire que l'innervation hépatique joue un rôle certain dans le mécanisme de l'hyperglycémie alimentaire. Il apparaît que l'arrivée de certaines substances au contact de la muqueuse de l'intestin supérieur déclenche un réflexe de nature vraisemblablement sympathique, qui aboutit au foie où il active la glycogénolyse, et par conséquent, élève la glycémie.

Mais le réflexe décrit par UMBER ne saurait rendre compte de la réaction d'une façon exclusive. Le passage direct du sucre à travers le foie existe sans doute et il reste certain, au point de vue clinique, que des troubles graves de cette réaction témoignent d'une altération de la fonction glycogénique des cellules hépatiques. Si on excluait cette possibilité, on ne comprendrait pas que l'énervation hépatique ne supprime pas complètement la réaction hyperglycémique. Il est certain, de même, que les phénomènes hormonaux, tant insulaires que surrénaux, jouent un rôle important.

C'est donc surtout la part exacte des divers mécanismes qu'il est difficile de préciser. Comme le fait remarquer POL-LAK, tant qu'on ne saura pas reconnaître chimiquement le

glucose endogène d'origine hépatique du glucose exogène, un doute subsistera dans la solution de ce problème.

Ce que nous avons seulement voulu montrer ici, c'est que l'étude critique du mécanisme de l'hyperglycémie alimentaire fournit un argument de plus en faveur de l'action de l'innervation hépatique sur la fonction hydrocarbonée du foie.

6° RÔLE DE L'INNERVATION DANS LES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES MÉDICAMENTEUSES

Puisque, comme nous l'avons vu, la fonction hydrocarbonée du foie est, dans une certaine mesure, sous la dépendance du système nerveux hépatique, il est normal que l'introduction de substances à action élective neuro-végétative influe sur cette fonction hépatique. Le problème, en réalité, est plus complexe. L'action du système nerveux peut, en effet, s'exercer tant sur les tissus utilisateurs des hydrocarbures et sur les organes producteurs de sécrétions internes que sur le foie. D'autre part, certaines de ces substances ont une nature véritablement hormonale ou sont des équivalents hormonaux qui semblent agir essentiellement sur la fonction tissulaire d'utilisation des hydrates de carbone. On conçoit combien il sera difficile de déterminer le rôle joué par l'innervation hépatique dans les perturbations produites dans le métabolisme des hydro-carbures par l'introduction de produits pharmaceutiques.

Parmi les substances dont l'administration est capable d'influer sur la régulation glycémique, une place toute spéciale revient à l'insuline. Non seulement son injection produit de l'hypoglycémie, mais normalement c'est cette hormone pancréatique qui joue certainement le rôle principal dans la décharge glycémique. Le mécanisme intime d'une telle action a fait l'objet de multiples travaux. On pouvait se demander, en effet, si l'insuline agissait en freinant la glycogénolyse hépatique ou en favorisant la glycogénopexie hépatique. Des résultats contradictoires ont été obtenus par les expérimentateurs et, d'ailleurs, l'action directe de l'insuline sur le glycogène hépatique apparaît minime et accessoire.

Son rôle essentiel semble être la régulation de la combustion des glucides au niveau des tissus. Sur le glycogène hépa-

tique lui-même, l'action de l'insuline est, peut-être, moindre que celle d'hormones pancréatiques plus récemment isolées, comme la vagotonine.

L'insuline est donc une hormone dont la présence règle l'utilisation des glucides. Il semble que cette action régulatrice s'observe à des points différents du cycle du métabolisme hydrocarboné. Mais, à ces divers niveaux, l'action de l'insuline paraît bien être directe et ne pas s'opérer par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. L'innervation hépatique ne semble jouer aucun rôle dans l'action de l'insuline sur les hydrates de carbone. Ces conceptions générales se trouvent confirmées par les expériences de DONALD et de DE TAKATS et CUTHBERT qui n'ont vu aucune modification de la courbe d'hyperglycémie insulinique à la suite d'énervation hépatique. Il est vrai que les résultats globalement négatifs des expériences d'énervation hépatique de ces auteurs rendent leurs conclusions moins démonstratives.

Si nous envisageons maintenant les substances à action pharmacodynamique élective sur le système neuro-végétatif, nous constatons qu'elles agissent toutes sur le métabolisme hydrocarboné et, en particulier, sur les étapes de ce métabolisme qui s'effectuent au niveau du foie. Leur injection constitue une épreuve d'un grand intérêt pour l'étude de l'action du système nerveux hépatique sur le métabolisme des glucides. Malheureusement, l'interprétation des résultats obtenus est souvent d'une grande complexité.

L'adrénaline a été la première substance étudiée à ce point de vue. C'est BLUM qui mit le premier en évidence son action hyperglycémiant et, depuis, les modalités et le mécanisme de l'action de l'adrénaline ont fait l'objet de multiples travaux. On peut conclure de cet ensemble de recherches que l'adrénaline agit essentiellement en excitant la glycogénolyse hépatique. On constate, en effet, que l'injection d'adrénaline est suivie d'une diminution du glycogène hépatique, qui a été précisée par les CORI et BUCHWALD. D'autre part, les expériences de perfusion de foie isolé ont montré que l'adrénaline augmente la quantité de glucose sortant du foie (SNYDER, WELLS et CULLEY). Enfin, SATO, dosant la glycémie à la fois dans l'artère hépatique, dans la veine porte et dans la veine sus-hépatique, constata une augmentation élective de la glycémie sus-hépatique après injection d'adrénaline.

Mais le mécanisme de cette excitation de la glycogénolyse hépatique est discutable. On a pu se demander si l'adrénaline n'agirait pas comme un ferment amylytique. On admet généralement que l'adrénaline n'a pas cette action fermentative propre, mais qu'elle agit en stimulant le système sympathique du foie. Quant à savoir si cette action d'excitation sympathique se borne à un phénomène vaso-moteur, ou si elle atteint électivement la fonction cellulaire, c'est une question qui se relie à un problème général que nous envisageons plus loin. Signalons toutefois que SNYDER, WELLS et CULLEY, constatant une disproportion entre l'augmentation du sucre et celle du liquide sortant du foie dans leurs expériences de perfusion hépatique, conclurent à une action directe sur les cellules hépatiques.

Mais le mécanisme de l'action de l'adrénaline n'est pas aussi simple. Cette substance n'agit pas que sur l'étape hépatique du métabolisme hydrocarboné ; elle intervient également dans l'étape tissulaire, comme l'avait soutenu LÉPINE et comme l'ont démontré plus récemment les CORI. D'autre part, il semble bien que l'adrénaline agisse également comme un véritable antagoniste de l'insuline, en diminuant le pouvoir d'utilisation des glucides par l'organisme : peut-être ce phénomène est-il produit par une inhibition de la sécrétion insulaire ou par une excitation de la sécrétion thyroïdienne.

Enfin, l'adrénaline agit aussi sur la production d'acide lactique. Les CORI et BUCHWALD ont montré chez le lapin que l'injection d'adrénaline élève la lactacidémie. Cette hyperproduction d'acide lactique s'effectue non seulement dans les muscles, mais aussi dans le foie. SATO, en effet, comparant, dans ses expériences de perfusion du foie avec adrénaline, le sang de l'artère hépatique, de la veine porte et de la veine sus-hépatique, constata dans celle-ci une augmentation non seulement du glucose, mais aussi de l'acide lactique. Pour de faibles doses d'adrénaline, l'élévation de la lactacidémie sus-hépatique était même plus nette que celle de la glycémie.

On pouvait se demander si la section des nerfs du foie était capable de modifier la réponse glycémique à l'adrénaline. Ni DONALD, ni DE TAKATS et CUTHBERT ne le constatèrent ; ils n'avaient, il est vrai, observé aucun changement dans les résultats des diverses explorations consécutives à l'énervation hépatique. La question fut minutieusement étu-

diée par KOMATSU et des expériences approfondies de cet auteur on peut également conclure par la négative, c'est-à-dire à l'absence de modification de l'hyperglycémie adrénalinique par énervation hépatique.

A vrai dire, les résultats négatifs de ces expériences ne sont pas autrement étonnants. Si l'adrénaline agit sur le foie par l'intermédiaire des nerfs sympathiques hépatiques, ce ne peut être que par leurs terminaisons et le tronc de ces nerfs n'a rien à faire dans ce mécanisme.

L'intérêt de l'étude de l'action de l'adrénaline est d'autant plus grand que normalement cette hormone joue un rôle considérable dans le métabolisme hydrocarboné. Sans doute, une partie de ce rôle peut se réduire à une sorte de neutralisation de la fonction insulaire, mais il est probable que son action essentielle est la conservation du tonus des terminaisons sympathiques intra-hépatiques. Ce sont elles qui interviendront dans la commande de la charge glycémique. Nous voyons une fois de plus toute l'importance du système nerveux hépatique dans le métabolisme hydrocarboné.

Si nous continuons la revue des hormones capables d'agir sur le métabolisme hydrocarboné, nous arrivons normalement aux extraits hypophysaires. On sait que l'injection de rétro-pituitrine produit une hyperglycémie pouvant amener la glycosurie. L'explication de ce phénomène a soulevé des discussions analogues à celle de l'hyperglycémie adrénalinique. Le rôle du foie et, en particulier, celui de ses nerfs ont surtout été démontrés par LAWRENCE et HEWLETT, par CLARK. Ces auteurs virent, en effet, que l'hyperglycémie hypophysaire est diminuée ou supprimée par l'exclusion du foie ou par son épuisement en réserves glucidiques.

LAWRENCE et HEWLETT considérèrent que l'hyperglycémie hypophysaire était un phénomène d'excitation sympathique. Mais ni CLARK, ni DONALD ne purent mettre en évidence de modifications de la courbe glycémique après énervation du foie. Ici encore, il semble bien s'agir d'une action sur les terminaisons nerveuses elles-mêmes. Notons toutefois que HOUSSAY et DI BENEDETTO ont constaté une diminution de l'hyperglycémie hypophysaire par section des splanchniques: ces résultats peuvent s'expliquer, peut-être, par l'action des extraits hypophysaires sur les centres glycosuriques tubé-

riens ou diencéphaliques dont l'influx est transmis par les splanchniques. Ajoutons enfin que l'action de la rétro-pituitrine ne saurait se faire par l'intermédiaire des vagues puisque ni la vagotomie, ni l'injection d'atropine ne suppriment la réaction hyperglycémique (NITZESCU et BENETATO).

Le mécanisme de l'hyperglycémie hypophysaire apparaît d'ailleurs singulièrement complexe. A l'action directe sur les terminaisons nerveuses hépatiques s'ajoute une action indirecte par l'intermédiaire d'une hypersécrétion surrénale, comme l'ont démontré ZUNZ et LA BARRE, HOUSSAY et DI BENEDETTO.

D'autre part, tout comme l'adrénaline, l'extrait postérieur d'hypophyse agit également sur la glycogénèse tissulaire, sur la formation d'acide lactique, enfin sur les capacités d'assimilation des tissus à l'égard des glucides.

Quant à l'extrait anté-hypophysaire, il est, lui aussi, capable d'agir sur le métabolisme hydrocarboné, en produisant une réaction hyperglycémique. Son action pose les mêmes problèmes que celle de la rétro-pituitrine ; mais il est probable qu'il faut ajouter aux mécanismes précédents l'excitation de la sécrétion thyroïdienne.

Analogue est le problème posé par l'hyperglycémie due à l'injection d'extraits thyroïdiens. Les procédés mis en jeu dans cette réaction sont certainement multiples : excitation des combustions tissulaires, inhibition ou neutralisation de la sécrétion insulaire, excitation de la sécrétion surrénale, action directe sur les terminaisons sympathiques. Il est difficile de faire la part de chacun, au milieu d'interactions aussi enchevêtrées. Signalons ici que le rôle de la thyroïde dans la genèse des glycosuries nerveuses a été récemment soutenu dans la thèse de BOUVIER.

Nous venons de voir que, parmi les mécanismes mis en jeu par les substances hormonales, l'action sur les terminaisons nerveuses hépatiques, bien que n'étant pas exclusive, existe certainement. Voyons maintenant quels résultats produit l'introduction de substances dont le tropisme neuro-végétatif fait supposer une activité propre sur les nerfs du foie.

L'action des excitants du sympathique, comme l'éphédrine,

l'éphélonine, étant analogue à celle de l'adrénaline, nous n'y reviendrons pas et nous envisagerons seulement celle des paralysants du sympathique. Parmi ceux-ci, c'est l'ergotamine qui peut être prise pour type.

L'injection de tartrate d'ergotamine est ordinairement suivie d'hypoglycémie. Les expériences de perfusion montrent bien que le siège de cette réaction est dans le foie, au moins en partie. Tout porte à croire que ce sont les terminaisons sympathiques intra-hépatiques qui sont paralysées par la drogue.

Mais l'action hypoglycémiante de l'ergotamine est inconstante et dépend essentiellement de la dose. BUCCIARDI, a vu souvent une hyperglycémie se produire à la suite de petites doses. Pour SATO, l'hyperglycémie serait obtenue, tant par des petites doses que par des doses fortes : seules les doses moyennes seraient hypoglycémiantes. CZEZOWSKA et GOERTZ ont interprété cette hyperglycémie comme d'origine parasympathique : elle serait, pour ces auteurs, prévenue par l'injection d'atropine. Sans que la question soit définitivement tranchée, on peut admettre qu'il s'agit d'un simple phénomène d'inversion pharmacodynamique.

Signalons enfin que, pour SATO, l'ergotamine n'aurait pas d'action nette sur la lactacidémie.

Puisque l'ergotamine paralyse les terminaisons nerveuses intra-hépatiques, il est naturel qu'elle puisse prévenir les réactions qui les font entrer en jeu. C'est ainsi que, pour POLLAK, pour HETENYI et POGANY, l'injection d'ergotamine empêcherait ou diminuerait l'hyperglycémie alimentaire ; le fait, avons-nous dit, n'a pas été constaté aussi nettement par CONTI.

Quant à l'action des poisons du parasympathique, elle est d'une complexité considérable et son étude ne peut fournir d'indications précises sur le rôle joué par l'innervation hépatique.

L'injection de pilocarpine est ordinairement suivie d'hyperglycémie et même de glycosurie. Mais cette réaction n'est pas constante et, en particulier, avec de petites doses on peut observer l'effet inverse (TONIETTI).

Pour certains auteurs, l'hyperglycémie pilocarpinique relèverait d'une glycogénolyse par excitation des terminaisons

vagales intrahépatiques (PAPILIAN). Elle serait en effet prévenue par l'injection d'atropine (SAKURAI). En réalité, l'action de la pilocarpine ne saurait démontrer par elle-même l'influence directe du vague sur le glycogène hépatique. Cette drogue agit sur le métabolisme hydrocarboné par deux mécanismes d'action inverse : insulino-sécrétion par excitation vagale et adrénalino-sécrétion par excitation sympathique. Si on parvient à supprimer ce second mécanisme, la pilocarpine est en effet hypoglycémiante : c'est ce qu'on obtient par section des splanchniques, par surrénalectomie, par injection d'ergotamine (ERNOULD). Un troisième mécanisme semble même intervenir : c'est l'excitation de la sécrétion thyroïdienne (LE GRAND et BIÉRENT). Quant à l'action directe de la pilocarpine sur le foie, elle n'est point démontrée et SATO, de ses expériences de perfusion hépatique, conclut que la pilocarpine n'agit d'une façon certaine que sur la glycogénèse musculaire.

De même, l'action des dérivés de la choline ne fournit pas grand renseignement pour l'étude de l'innervation hépatique. LABBÉ, NEPVEUX et JUSTIN-BESANÇON ont observé de l'hypoglycémie à la suite de l'injection d'acétylcholine. Les expériences de décérébration d'ERNOULD tendent à montrer qu'il s'agit de l'excitation de la glycogénèse musculaire, plutôt que de celle de la sécrétion insulaire. La choline peut aussi avoir un effet hyperglycémiant, dont l'origine, comme celle de l'hyperglycémie pilocarpinique, est probablement surtout surrénale. Notons pourtant que SATO a vu la production de sucre et d'acide lactique par le foie augmenter légèrement après injection de choline.

Quant à l'yohimbine, son action sur le métabolisme hydrocarboné a été étudiée par STEN HANSON. Cet auteur a constaté que son injection produit une hyperglycémie ; il a vu, d'autre part, qu'elle supprime l'hyperglycémie adrénalinique. Sans doute ce paradoxe tient-il à une action excitante de l'yohimbine sur le vague ou sur le sympathique selon la dose employée.

Enfin, l'action de l'atropine apparaît, elle aussi, étrangement complexe et variable même dans son sens. Ordinaire-

ment, on obtient une hyperglycémie ; mais l'hypoglycémie peut également s'observer. Cette dernière réaction serait, pour DANIELOPOU, le propre des doses fortes, pour TONIETTI, au contraire, des doses faibles.

MORAT pensait que l'atropine agissait directement sur la glycogénolyse hépatique. Mais d'autres conceptions ont été défendues : inhibition de la sécrétion insulaire (CHAHOVITCH), perturbation dans l'utilisation des hydrates de carbone par les tissus (FRANCAVIGLIA). Les expériences de SATO tendent à faire admettre, de nouveau, une exagération de la glycogénolyse hépatique par l'atropine : peut-être s'agit-il d'une libération du tonus sympathique par paralysie du vague.

Parmi les substances toxiques ou médicamenteuses capables d'intervenir sur la régulation hydrocarbonée, la morphine est une des plus intéressantes. L'hyperglycémie est une réaction constante à l'injection de morphine, tant chez l'homme que chez l'animal. C'est à HOUSSAY et à ses collaborateurs que revient le mérite d'avoir élucidé le mécanisme de l'hyperglycémie morphinique. En effet, HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI montrèrent, en 1928, que la surrénalectomie double réduit considérablement l'hyperglycémie morphinique ; ils démontrèrent, d'autre part, par l'anastomose surréno-jugolaire, l'existence d'une décharge adrénalinique après injection de morphine. L'hyperglycémie morphinique est donc essentiellement une réaction des surrénales et TARGOWLA a proposé de l'utiliser comme test de fonctionnement de ces organes.

Toutefois, le mécanisme surrénal n'est pas seul à intervenir. HOUSSAY, LEWIS, MOLINELLI et MARENZI montrèrent que l'hyperglycémie morphinique persistant après surrénalectomie relève d'un mécanisme sympathique. La section des splanchniques ou l'énervation hépatique la diminuent pour une bonne part, ce qui montre la participation de l'innervation hépatique. Mais une partie subsiste encore et ne disparaît qu'après énérvation sympathique abdominale totale. On peut conclure, par conséquent, que l'hyperglycémie morphinique est d'ordre sympathique, mais que les voies sympathiques qu'elle emprunte sont multiples : certaines sont humorales, par l'intermédiaire des surrénales, d'autres sont purement nerveuses, atteignant directement le foie par son innervation, d'autres enfin sont encore inconnues.

Moins bien établi est le mécanisme de l'action sur les hydrates de carbone de certains anesthésiques, comme le chloroforme, l'éther, de certains hypnotiques, comme l'uréthane et divers barbituriques. D'une façon générale, ces corps produisent une hyperglycémie et celle-ci s'accompagne d'une diminution du glycogène hépatique (MURPHY et YOUNG).

L'origine sympathique de cette glycogénolyse a été soutenue par KÆTON et ROSS, qui constatèrent, par section des splanchniques, une diminution de l'hyperglycémie éthérée. UNDERHILL, HIRAYAMA invoquèrent, au contraire, une décharge adrénalinique. Ces diverses conceptions ont été attaquées par MEKIE, qui montra que l'hyperglycémie anesthésique n'est influencée ni par l'injection d'ergotamine ni par celle d'atropine, qu'elle n'est pas supprimée par la surrénalectomie. Il conclut, comme CANTAROW et GEHRET, à une atteinte toxique du parenchyme hépatique ou à une modification humorale. D'autre part, MAJOR et BOLLMANN ont invoqué une action des anesthésiques sur la glycogénèse musculaire.

Le mécanisme du « diabète caféinique » a, lui aussi, fait l'objet de nombreuses recherches. Après avoir été attribuée à un trouble de l'excrétion rénale, l'hyperglycémie réalisée par la caféine et les purines analogues a été rapportée à une excitation sympathique, se produisant peut-être par l'intermédiaire des surrénales. BARDIER, LECLERC et STILLMUNKES ont récemment repris le problème de l'influence de la caféine sur le métabolisme hydro-carboné. Ils ont montré que la caféine produit une hypoexcitabilité du sympathique, d'une part, et, d'autre part, une excitation des centres hyperglycémisants, qui s'exercerait par voie splanchnique. L'hypoexcitabilité de cette voie expliquerait la nécessité d'utiliser de fortes doses de caféine pour produire l'hyperglycémie.

Il apparaît, par conséquent, que l'hyperglycémie caféinique est d'ordre nerveux, s'effectuant, sans doute, elle aussi, par un mécanisme double, humoral et nerveux.

Il résulte de ces quelques exemples qu'un certain nombre de substances hormonales et de produits toxiques agissent sur la régulation hydrocarbonée grâce à leur sympathicotropisme. L'adrénaline est le type de ces corps et l'importance de sa sécrétion joue un rôle considérable dans la glycogénolyse en

exaltant le tonus des terminaisons sympathiques intra-hépatiques.

D'autre part, l'adrénaline joue un rôle de premier plan comme intermédiaire de beaucoup de réactions glycémiques déclenchées par des substances à affinité neurotrope. Il résulte, en effet, de l'étude comparative que nous venons de faire, que ces sortes de substances agissent de deux façons essentielles : en augmentant la sécrétion surrénale, d'une part ; en excitant les terminaisons sympathiques hépatiques, d'autre part. Aussi retrouvons-nous dans le mécanisme hyperglycémiant des substances sympathicotropes la dualité de processus qui a été démontrée par TOURNADE et CHABROL dans l'hyperglycémie par excitation électrique du sympathique.

L'étude des réactions glycémiques médicamenteuses nous a, par conséquent, permis de confirmer ce qui avait été établi par les interventions directes sur le sympathique. Mais, pas plus que les interventions sur le pneumogastrique, elles ne permettent de se montrer affirmatif sur l'existence d'une régulation directe de la fonction glycogénique du foie par le système parasympathique. C'est là un problème qui reste encore incomplètement résolu.

7° RÔLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS DIVERSES RÉACTIONS GLYCÉMIQUES.

Il existe encore un certain nombre de perturbations de la régulation hydrocarbonée, dans lesquelles le rôle de l'innervation hépatique a pu être mis en évidence.

Telle est l'hyperglycémie asphyxique. Elle s'accompagne, comme l'a montré CLAUDE BERNARD, d'une diminution du glycogène hépatique. Cette glycogénolyse est bien d'origine sympathique, puisqu'elle est prévenue par la section des splanchniques (DASTRE, MORAT et DUFOURT, OLMSTEAD), par l'injection de spartéine, paralysant du sympathique (HAZARD et LARDÉ). Ici encore le mécanisme de l'influx sympathique hyperglycémiant consiste, pour une part, dans une décharge d'adrénaline, comme le montrent les expériences de surrénalectomie (OLMSTEAD). Quant à l'élément qui met en jeu cette excitation sympathique, il a été étudié récemment par CORDIER qui a montré que c'est la surcharge du sang en acide carbonique qui

excite le centre bulbaire glyco-sécréteur. Notons enfin qu'ici encore d'autres mécanismes semblent bien intervenir, notamment la libération du sucre libre aux dépens du sucre protidique.

Tout à fait semblable est le problème que pose l'hyperglycémie de la saignée. Cette réaction, mise en évidence par CLAUDE BERNARD, relève aussi d'une glycogénolyse hépatique. L'excitation sympathique joue un rôle important dans son mécanisme, comme le montrent les expériences de section des splanchniques, d'injection d'ergotamine (TACHI, NITZESCU) et cette action sympathique s'opère par une décharge d'adrénaline. Des phénomènes de libération du glycogène musculaire, de décomposition du sucre protidique semblent intervenir également.

Quoi qu'il en soit, l'asphyxie et la saignée sont capables d'exciter les centres glyco-sécréteurs. La réaction hyperglycémique ainsi produite s'ajoute à d'autres réactions de même sens et de mécanisme différent, mais l'excitation propagée au foie par les splanchniques et les nerfs du foie est indiscutable.

Il nous reste enfin à envisager l'action des chocs sur le métabolisme hydrocarboné. Nous réunissons dans ce groupe les réactions engendrées par les chocs anaphylactique, protidique, colloïdoclasique, histaminique, arsénobenzolique. Leur parenté pathogénique est certaine et tous sont capables de perturber l'équilibre glycémique, le plus souvent dans le sens de l'hyperglycémie. Leur étude et d'autant plus intéressante ici que les travaux de MANWARING et de LA BARRE ont montré le rôle du foie dans l'apparition des phénomènes de choc. D'ailleurs l'hyperglycémie qu'ils produisent s'accompagne d'une diminution du glycogène hépatique. On peut donc se demander si elle n'a pas pour cause une excitation des nerfs glyco-sécréteurs hépatiques.

L'influence des chocs sur le système végétatif n'est guère douteuse et il est probable que l'ensemble des perturbations qu'ils déterminent est dû à leur action sur le système nerveux. Les variations de la glycémie qu'ils entraînent doivent relever d'un tel mécanisme. Le véritable problème est de savoir si l'influx nerveux atteint directement le foie ou s'il n'agit sur cet organe que par l'intermédiaire de glandes endocrines.

C'est à cette dernière conception que se rallia NEUMARK,

qui considéra que le déséquilibre neuro-végétatif produit par les chocs déclenchait soit une hypersécrétion d'adrénaline par prépondérance orthosympathique, soit une hypersécrétion insulaire par prédominance parasympathique. C'est donc par une exagération de la sécrétion surrénale qu'il expliqua l'hyperglycémie ; il fut suivi dans cette opinion par de nombreux auteurs, notamment par ZECKWER et NADLER.

Cette conception a été au contraire attaquée par LA BARRE, qui n'observa aucune modification de l'hyperglycémie de choc à la suite de surrénalectomie, de décérébration, de section bulbaire, d'injection d'ergotamine. Cet auteur exclut, par conséquent, toute participation du sympathique et des surrénales. Pour lui, de même que pour AMOROSI, l'hyperglycémie de choc serait d'origine parasympathique et causée par l'excitation des terminaisons vagues intra-hépatiques.

La question a été récemment reprise par OHGURI, qui a cherché à préciser le rôle des surrénales dans les diverses manifestations du choc anaphylactique et notamment dans l'hyperglycémie. Cet auteur a constaté que la surrénalectomie diminue, sans la supprimer, l'hyperglycémie de choc ; cette diminution n'est d'ailleurs pas compensée par une injection concomitante d'adrénaline.

On voit combien est complexe et encore discuté le mécanisme des réactions du système glyco-régulateur sous l'influence des chocs. Il est vraisemblable que la perturbation frappe directement les terminaisons nerveuses hépatiques, mais il est encore impossible de préciser la part qui revient à ce mécanisme dans l'ensemble des phénomènes de choc.

8° RÔLE DE LA VASO-MOTRICITÉ DANS LE MÉCANISME D'ACTION DE L'INNERVATION HÉPATIQUE SUR LA FONCTION SUCRÉE DU FOIE.

Nous venons de passer en revue les diverses modalités par lesquelles peut être mise en évidence l'action de l'innervation hépatique sur la fonction sucrée du foie. Mais nous avons systématiquement réservé la question qui se présente d'emblée à l'esprit : les variations apportées à la quantité de sucre libéré par le foie sont-elles dues à des modifications dans le régime circulatoire ou à une action nerveuse directe sur la cellule hépatique ? Existe-t-il, en somme, dans le foie, des fibres gly-

co-sécrétrices, ou seulement des fibres vaso-motrices provoquant accessoirement une glyco-sécrétion ?

Dès ses premières recherches, CLAUDE BERNARD se posa cette question. Pour la résoudre, après avoir pratiqué chez un chien la piqûre diabétique, il ouvrit son abdomen au moment où la glycosurie était la plus intense. Il constata alors que la circulation abdominale était très active, que les veines mésentériques et le foie étaient gorgés de sang, que les vaisseaux à la surface de cet organe étaient plus apparents qu'à l'état normal. Il conclut que la surproduction de sucre par le foie était le résultat de l'exagération de la circulation hépatique. Si le foie augmentait sa sécrétion, c'est qu'il recevait des matériaux en quantité accrue.

VULPIAN s'éleva contre cette conception purement vaso-motrice. L'hyperémie du foie lui paraissait insuffisante pour produire la glycosurie et il faisait remarquer qu'au cours des états de congestion hépatique si fréquents chez l'homme on n'observe presque jamais de glycosurie. Il considéra qu'un autre élément était indispensable, l'action nerveuse directe sur la cellule hépatique, déterminant sans doute une augmentation du ferment glycogénolytique. Pour lui, la vaso-dilatation ne serait qu'un phénomène d'accompagnement, mettant à la disposition des cellules hépatiques le surplus de matériaux rendu nécessaire pour les besoins de la suractivité fonctionnelle des cellules.

Malheureusement, l'argumentation serrée de VULPIAN n'était appuyée sur aucune donnée expérimentale. Les diverses excitations nerveuses génératrices de glycosurie s'accompagnent toujours de phénomènes vaso-moteurs et il restait tentant de rattacher celle-ci à ceux-là. Il appartient à MORAT et DUFOURT (1894) de faire le départ entre les deux ordres de phénomènes. Ces auteurs pratiquèrent l'excitation du bout périphérique des splanchniques et firent des dosages de glycémie artérielle, tandis qu'ils examinaient l'état de la circulation abdominale. Ils constatèrent que le phénomène circulatoire essentiel était une vaso-constriction. Quant à la glycémie, après une courte phase de diminution due à cette vaso-constriction, elle subissait une importante augmentation. Il y avait donc indépendance entre les deux phénomènes. Dans une autre série de recherches, MORAT et DUFOURT firent des expériences d'hyperglycémie asphyxique chez des animaux dont toute la circula-

tion hépatique était supprimée par ligature de l'aorte et de la veine porte et dont un lobe hépatique était privé de toute connexion nerveuse. Dosant ensuite le glycogène dans ce lobe et dans le reste du foie, ils purent constater que, malgré l'absence de toute circulation hépatique, l'asphyxie avait produit une glycogénolyse dans la partie du foie ayant conservé ses connexions nerveuses. MORAT et DUFOURT conclurent que la sécrétion de glucose et les modifications circulatoires sont deux ordres de phénomènes indépendants et que le foie reçoit de véritables nerfs glyco-sécréteurs. Dans des expériences poursuivies d'une façon contemporaine, les frères CAVAZZANI aboutissaient au même résultat : ils montraient, en effet, que l'excitation du splanchnique produit à la fois de la vaso-constriction hépatique et de l'hyperglycémie.

La valeur de ces diverses expériences fut mise en doute par WERTHEIMER et BATTEZ, qui considérèrent que leurs auteurs n'avaient qu'incomplètement analysé les réactions vaso-motrices du foie de leurs animaux. Pour résoudre le problème, ils eurent recours à l'action paralysante de l'atropine sur les nerfs sécréteurs (1909). Ils constatèrent que même de fortes doses d'atropine n'empêchaient pas l'apparition de la glycosurie par piquûre bulbaire. Ils crurent pouvoir en conclure à l'absence de véritables nerfs sécréteurs.

Il est évident que ces expériences pharmacodynamiques effectuées avec une substance dont on ignore encore beaucoup de l'action sur les nerfs du foie ne sauraient être concluantes. La question fut reprise plus récemment par BREMER et LECLERCQ (1927) qui déterminèrent de l'hyperglycémie par excitation des racines postérieures cervico-dorsales. Etudiant en même temps le volume du foie et de la rate par pléthysmographie, ils n'observèrent aucune modification du volume de ces organes. Ils démontrèrent par conséquent que la glycogénolyse hépatique d'origine nerveuse n'est pas un phénomène vaso-moteur.

Il faut remarquer enfin qu'ASTANIN et RUBEL dans leurs intéressantes expériences de perfusion hépatique ont fait les mêmes constatations que MORAT et DUFOURT : l'excitation splanchnique produit une courte constriction hépatique, puis tout phénomène vaso-moteur disparaît, tandis que se déroule la réaction glycogénolytique. Eux aussi concluent à l'exis-

tence d'une véritable innervation sécrétrice et trophique des cellules hépatiques.

En définitive, il nous paraît incontestable que le système nerveux, lorsqu'il produit une décharge de glucose dans le sang par un phénomène purement nerveux, agit directement sur la cellule hépatique et que les phénomènes vaso-moteurs associés ne sont que des réactions d'accompagnement. On peut seulement s'étonner de constater la réticence de beaucoup d'auteurs à accepter une telle notion.

9° CONCLUSION

Des multiples expériences auxquelles a donné lieu, depuis CLAUDE BERNARD, le rôle du système nerveux sur la fonction glycogénique du foie, on peut arriver à une conclusion qui, si elle n'est pas satisfaisante en tous points, comporte toutefois des données bien établies. Certes, il y a loin entre les conceptions actuelles et celle de CLAUDE BERNARD et le rôle du système nerveux nous paraît aujourd'hui singulièrement moins étendu que ne le pensait le maître physiologiste. Il existe toutefois et il a été si minutieusement étudié depuis près d'un siècle qu'il nous fournit un matériel incomparable pour la compréhension de l'action générale du système nerveux sur le foie.

La fonction glycogénique du foie est sous la dépendance de deux grands systèmes antagonistes : l'un à tendance glycogénétique, l'autre glycogénolytique. Tous deux sont constitués d'influences hormonales et nerveuses, étroitement intriquées.

Dans le premier système, l'innervation hépatique n'a pas de rôle démontré. C'est, en effet, la sécrétion insulaire qui en constitue l'élément essentiel et c'est cette sécrétion qui, tant au niveau du foie que des muscles, favorise la synthèse du glycogène. Ce système hypoglycémiant, bien entendu, ne se limite pas aux îlots de Langerhans. D'autres glandes endocrines ajoutent leur action, parathyroïdes, rate, testicule et sans doute aussi glandes salivaires et duodénum. Le système nerveux intervient par ses éléments parasymphiques, le pneumogastrique jouant le rôle de nerf insulino-sécréteur. ZUNZ et LA BARRE ont démontré, en effet, que l'hyperglycémie au niveau des centres nerveux déclenche une exagération de l'insulino-sécrétion et que cet influx est transmis par les vagues.

BRUGSCH, DRESEL et LEWY ont pu localiser dans le bulbe ces centres insulino-sécréteurs. Certes, cette conception a été attaquée et GAYET et GUILLAUMIE ont montré que l'apport nerveux n'était pas indispensable au fonctionnement du pancréas endocrine. On serait par conséquent tenté de considérer la régulation nerveuse de la sécrétion insulaire comme un procédé de luxe, dont l'organisme peut se passer, mais qui est toutefois utile pour permettre des réponses suffisamment rapides.

Quant à savoir si le système nerveux apporte directement au foie des influences glycogénétiques ou inhibant la glycogénolyse, c'est là un problème qui n'a pas reçu, pour l'instant, de réponse certaine. L'anatomie apprend que le foie reçoit des fibres parasympathiques et il serait naturel de considérer que leur fonction est antagoniste de celle des éléments sympathiques. C'est là une hypothèse de grande probabilité, mais qui ne s'appuie pas sur des expériences absolument concluantes. Rappelons à ce point de vue celles d'ASTANIN et RUBEL qui tendent à conclure à une action directe diminuant la quantité de sucre produite par le foie, mais les résultats de ces recherches n'ont pas assez d'homogénéité pour emporter la conviction.

Dans le système hyperglycémiant, au contraire, l'innervation hépatique joue un rôle de premier ordre. Il apparaît, en effet, que la glycogénolyse est essentiellement sous la dépendance des terminaisons sympathiques intra-hépatiques. Peut-être cette action consiste-t-elle en une régulation de la sécrétion par les cellules hépatiques du ferment glycogénolytique. Quoi qu'il en soit, c'est le tonus des terminaisons sympathiques qui, par son action sur les cellules hépatiques, règle la sécrétion de glucose. Certes, une conception beaucoup plus mécanique a pu être défendue : celle de la dépendance de cette sécrétion vis-à-vis du régime circulatoire hépatique ? Nous avons vu quelles objections s'élevaient contre cette théorie et montré qu'il fallait admettre une action directe sur les cellules hépatiques, donc le rôle des terminaisons nerveuses péri-cellulaires et non péri-vasales.

Pour entretenir et pour régler le tonus de ces terminaisons sympathiques glycogénolytiques, l'organisme possède de multiples moyens ; en fait ils peuvent être réduits à deux : l'un hormonal, l'autre nerveux. Le processus hormonal réside dans la teneur en adrénaline du sang qui parvient aux terminaisons

nerveuses intra-hépatiques ; l'exagération de la sécrétion adrénalinique est donc un processus hyperglycémiant normal. *L'autre consiste en un influx nerveux propagé aux terminaisons intra-hépatiques par les splanchniques et les nerfs du pédicule hépatique.*

Ces deux processus se complètent l'un l'autre et sont ordinairement mis en jeu concurremment, par les mêmes influences. En effet, l'excitation des splanchniques, en même temps qu'elle excite directement les terminaisons intra-hépatiques, exagère la sécrétion de la médullo-surrénale. Cette dualité de mécanisme, si nettement mise en évidence par TOURNADE et CHABROL, existe vraisemblablement dans la plupart des réactions hyperglycémiantes. Elle se retrouve dans les excitations des centres nerveux, dans l'action d'hormones hyperglycémiantes comme celle de l'hypophyse, dans les réactions provoquées par des toxiques divers. Elle existe enfin dans les hyperglycémies réflexes, comme celles que produit une modification du sang au niveau des centres nerveux (hypoglycémie, augmentation de l'acide carbonique), ou celles créées par des excitations nerveuses périphériques. Ces dernières, de nature multiple, jouent certainement un rôle considérable dans la régulation de la glyco-génolyse : CLAUDE BERNARD avait mis en évidence l'action des excitations des terminaisons vagues pulmonaires ; PI SUNER a montré l'influence analogue de l'arrêt de la circulation dans un territoire périphérique. C'est vraisemblablement par ce mécanisme que l'augmentation des besoins en sucre, qu'entraîne le travail musculaire, provoque la sécrétion hépatique.

Il est facile de concevoir pour quelles raisons l'organisme dispose de deux mécanismes hyperglycémiant. *Le mécanisme hormonal correspond à des besoins prolongés*, comme celui qui résulte d'une dépense musculaire longtemps soutenue, d'un état d'hyperinsulinisme. *Pour les besoins immédiats, c'est au contraire le mécanisme nerveux qui doit agir.* Lui seul permet une décharge brutale de sucre dans l'organisme, d'autant que les phénomènes vaso-moteurs hépatiques aident à la rapidité de la sécrétion sucrée.

Quant à la connaissance exacte des *centres nerveux qui régulent cette glyco-sécrétion*, malgré le nombre et la précision des recherches pratiquées, nous ne possédons encore sur eux que des notions incomplètes. Le centre bulbaire, les centres

médullaires ne semblent être que des relais. Les noyaux du tuber, les noyaux para-ventriculaires, malgré l'importance des troubles que leur lésion peut déterminer ne semblent pas agir directement. Il apparaît des recherches de GOORMAGHTIGH et DEWULF, revenant aux conceptions d'ASCHNER, que les véritables centres de la glyco-sécrétion siègent au niveau du *diencephale*. Bien entendu, ces centres diencephaliques sont sous la dépendance d'influx multiples et en particulier d'influences corticales : l'existence de glycosuries émotives en est une preuve.

Cette longue étude critique nous a permis de constater que la démonstration a été faite du rôle de l'innervation hépatique sur la fonction hydrocarbonée du foie. Elle nous a montré que cette influence est d'ordre essentiellement sympathique. La connaissance d'une telle action est riche en suggestions. Si nous la connaissons aujourd'hui avec précision, c'est qu'elle a fait l'objet de longues et minutieuses recherches. Malheureusement pour les autres fonctions du foie, nous sommes loin de disposer d'un tel ensemble de faits. Il est pourtant logique de penser que, si le système nerveux règle la fonction glyco-génique du foie, il est capable d'agir également sur ses autres fonctions. Nous allons voir maintenant, à la lumière de travaux beaucoup plus fragmentaires, dans quelle mesure cette action peut être mise en évidence.

II. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LA FONCTION AZOTEE DU FOIE

Il s'en faut que la régulation nerveuse de la fonction azotée du foie ait suscité autant de recherches que celle de la fonction sucrée. C'est parce qu'ils connaissaient cette dernière que divers physiologistes se sont demandés si la première ne pouvait être mise en évidence. Mais ces recherches n'ont guère été abordées que dans ces dernières années et elles se réduisent encore à quelques expériences fragmentaires. Elles ne permettent pas encore l'établissement d'une conception bien cohérente, mais laissent plutôt supposer ce que peut être cette action.

La notion de troubles du métabolisme azoté d'origine nerveuse a été introduite en clinique d'une façon relativement récente, notamment par COURTOIS, par TOULOUSE. Ces auteurs attirèrent l'attention sur certaines observations d'encéphalite psychosique avec hyperazotémie. De même, une élévation de l'urée sanguine non explicable par des lésions rénales a quelquefois été constatée à la suite de méningite et même de maladie de Parkinson, de syphilis cérébrale, d'encéphalite épidémique (MAY). SAVY et THIERS ont réuni ces faits sous le nom d'azotémie d'origine nerveuse.

A l'appui de ces observations cliniques, il existe un certain nombre de faits expérimentaux. LESCHKE observa des troubles de l'assimilation des albumines par atteinte du diencéphale. MORGAN et JOHNSON (1930), réalisant chez le chien des convulsions par destruction de la région tubérienne, constatèrent une augmentation de l'azote non protéique sanguin. Mais c'est à Charles RICHET fils et DUBLINEAU (1931) qu'on doit les études vraiment systématiques de l'action des centres nerveux sur le métabolisme azoté. Ces auteurs avaient eu leur attention attirée par un certain nombre d'observations cliniques de sujets atteints d'affections encéphalo-méningées diverses, présentant un hyperazotémie inexplicable par des lésions viscérales. Ils pratiquèrent chez le lapin une série d'expériences en lésant des régions diverses des centres nerveux, et, en particulier, le plancher du quatrième ventricule. Ils obtinrent dans ces conditions une augmentation de l'azoturie et de l'azotémie. Etendant leur expérimentation, ils constatèrent que les troubles les plus importants étaient obtenus par lésions de la partie supérieure de la protubérance. Des troubles moins accentués étaient réalisés par les lésions d'autres régions, comme le reste de la protubérance, le cervelet, les pédoncules, le tuber, sans doute par irritation à distance du centre protubérantiel. En tout cas, les centres protubérantiel et bulbaire ainsi mis en évidence apparaissent indépendants des centres de la glycosurie, de la polyurie, de la thermogénèse, des centres vaso-moteurs. RICHET et DUBLINEAU considèrent qu'ils produisaient dans leurs expériences une augmentation dans la production et l'élimination de l'urée, c'est-à-dire dans la consommation des protéines. Ils supposèrent que l'action s'exerçait par l'intermédiaire de l'innervation hépatique.

Des recherches analogues ont été pratiquées par RICCITELLI et LOLLI. Les auteurs italiens notèrent, tout d'abord, que le taux de l'urée sanguine est assez souvent élevé chez les malades atteints d'affections encéphalo-méningées ; ils insistèrent notamment sur une observation d'hyperazotémie chez un malade porteur d'une tumeur du vermis du cervelet comprimant le quatrième ventricule. Pensant qu'il existait à ce niveau un centre de la régulation des échanges azotés, RICCITELLI et LOLLI pratiquèrent chez des lapins la piqûre du quatrième ventricule, soit en suivant la technique de CLAUDE BERNARD, soit en passant par voie occipitale : la majorité de leurs animaux eurent, dans les jours qui suivirent la piqûre, une augmentation de l'urée et de l'acide urique sanguin. Ces auteurs, à titre de contrôle, traumatisèrent aussi des zones variées de l'encéphale ; ils eurent quelquefois des variations de l'urée sanguine, mais ils les interprétèrent comme des phénomènes d'irritation à distance du centre bulbaire.

Il ressort de ces recherches que l'excitation de certaines zones de la région bulbo-protubérantielle est capable de déterminer des troubles importants du métabolisme azoté. Il s'agit bien de troubles de cet ordre, car une hyperazotémie s'accompagnant d'une augmentation de l'azoturie ne saurait être la conséquence d'une inhibition de la fonction rénale. Elle ne peut être due qu'à un trouble général de la nutrition azotée tissulaire, ou à une excitation fonctionnelle du foie, appareil uréo et urico-formateur. Sans doute, les deux mécanismes sont-ils associés dans cette perturbation métabolique, tout comme les troubles homologues le sont dans les modifications du métabolisme glucidique. En somme, ces expériences tendent à prouver que les centres nerveux influent sur la fonction azotée du foie, ce qu'ils font vraisemblablement en partie par l'intermédiaire de l'innervation hépatique. Reste à voir si les interventions sur les nerfs qui se rendent au foie peuvent produire des phénomènes du même ordre.

Tout d'abord il convient de remarquer que diverses expériences prouvent que certaines voies utilisées dans la régulation nerveuse du métabolisme azoté passent par la moelle. FREUND et GRAFE (1922) observèrent une augmentation de l'azoturie après section médullaire. Le mécanisme de ce phénomène fut étudié par FREUND et LAUBENDER, qui dosèrent

l'azote total et l'azote non protidique du foie de cobayes et de rats, auxquels ils avaient sectionné la moelle cervicale ou dorsale haute. Ils constatèrent dans ces conditions une augmentation de l'azote non protidique. Par conséquent, la section médullaire avait pour résultat une exagération de la destruction des protides hépatiques et ce phénomène intervient pour une large part dans l'élévation de l'azote sanguin et de l'azoturie qui suit la section médullaire. FREUND et LAUBENDER conclurent que le foie est l'organe principal dans lequel s'opère la régulation nerveuse du métabolisme azoté.

Quant à la part du sympathique et du parasympathique dans la régulation du métabolisme azoté, elle a été étudiée par TASHIRO (1925-1926). Cet auteur constata que l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique produit une augmentation de l'urée sanguine et de l'azote non protidique, tandis que l'excitation du bout central produit leur diminution. D'autre part, il vit une augmentation de ces éléments par l'excitation du système parasympathique produite par la pilocarpine ou la choline et une diminution par l'excitation du système sympathique réalisée par l'adrénaline ou l'atropine. Ces expériences tendent donc à prouver que le système parasympathique excite la formation de l'urée, tandis que le système sympathique inhibe cette formation. Analogues sont les constatations plus récentes de SAKAI. Cet auteur a observé, chez le lapin, une élévation de l'urée et de l'azote non protidique sanguin après injection de pilocarpine ; mais, pour SAKAI, l'atropine n'aurait que peu d'action et l'adrénaline serait totalement dépourvue d'influence.

Si intéressantes que soient ces expériences, il faut remarquer qu'elles étudient le métabolisme azoté en général et peuvent traduire aussi bien des modifications de l'utilisation des matières azotées par les tissus que des troubles de l'uréopoièse. Au contraire les expériences d'ASTANIN et RUBEL ont visé à étudier directement les modifications apportées à la fonction uréopoiétique du foie par l'excitation du sympathique et du pneumogastrique. Nous ne décrirons pas à nouveau leur dispositif expérimental : il est le même que celui que ces auteurs utilisèrent pour l'étude de la fonction glycosécrétrice. Il s'agit d'expériences de perfusion de foie parfaitement isolé au point de vue circulatoire, n'ayant gardé que ses connexions nerveuses, chez des chiens dont le système

nerveux est intact et dans des conditions de circulation normales. Dans cette partie de leurs expériences, les auteurs perfusèrent le foie avec une solution de Ringer à laquelle était ajouté un taux fixe de carbonate d'ammonium. Ils dosaient l'urée du liquide sortant du foie par les veines sus-hépatiques.

Chez trois animaux, chez lesquels ils pratiquèrent l'excitation du sympathique, la quantité d'urée se montra diminuée deux minutes après le début de l'excitation. Au contraire, au bout de deux heures, il notèrent toujours une augmentation de l'urée. Les expériences d'excitation du pneumogastrique, pratiquées sur quatre chiens, donnèrent toujours une augmentation, à plusieurs prélèvements effectués au cours de deux heures. Il semble donc que l'excitation du vague augmente la production d'urée par le foie, tandis que celle du sympathique la diminue d'abord, puis l'augmente. A titre de contrôle ils pratiquèrent chez le même chien, à une demi-heure d'intervalle, une excitation du pneumogastrique puis du sympathique, en faisant les prélèvements chaque fois après deux minutes d'excitation : ils eurent la première fois une augmentation de 45 %, la deuxième fois une diminution de 10 %. Les auteurs se sont demandés si les changements de calibre des vaisseaux pouvaient être responsables des modifications produites; le caractère prolongé des perturbations sécrétrices obtenues leur fait éliminer cette hypothèse et les amène à conclure à une innervation trophique de la cellule hépatique.

Nous pouvons rapprocher des faits précédents les expériences pratiquées par divers auteurs japonais sur l'influence du système nerveux végétatif sur l'excrétion biliaire de l'urée et de l'acide urique. MATSUDA montra que la pilocarpine augmente l'acide urique biliaire, en même temps que s'élève l'uricémie. L'adrénaline, tandis qu'elle diminue la quantité de bile, augmente la quantité d'acide urique excrété par la bile, sans modifier l'uricémie. L'auteur conclut que l'action de la pilocarpine consiste essentiellement en une élévation de l'uricémie, l'élévation de l'excrétion urique n'en étant que la conséquence. Au contraire, l'adrénaline agit directement sur l'excrétion biliaire de l'acide urique. SAKAI montra que la pilocarpine augmente l'azote uréique biliaire, en même temps

que la quantité de bile excrétée. L'adrénaline produit une augmentation considérable de l'azote uréique de la bile, tandis que la quantité de bile diminue. Il conclut que l'excrétion biliaire de l'urée est essentiellement sous la dépendance du système sympathique. Ces expériences montrent bien l'action élective des excitations nerveuses pour certaines fonctions et leur indépendance des phénomènes vaso-moteurs. Enfin SUGIHARA, IN et RI constatèrent que, chez le lapin, la section du splanchnique diminue l'acide urique biliaire, tandis qu'elle augmente l'acide urique sanguin ; la vagotomie inversement augmente l'acide urique biliaire et diminue l'acide urique sanguin. Ces diverses expériences sont dans leur ensemble concordantes en montrant que l'excrétion biliaire des substances azotées est sous la dépendance du système sympathique qui tend à les exagérer.

Telles sont les quelques données, encore bien fragmentaires, que nous possédons sur l'action du système nerveux sur la fonction azotée du foie. On peut en conclure, tout au moins d'une façon provisoire, qu'il existe des centres nerveux situés dans les régions protubérantielles, qui règlent le métabolisme azoté et, en particulier, son étape hépatique. Les influx régulateurs de ce métabolisme semblent parvenir au foie par une double voie, sympathique et parasympathique ; mais, contrairement à ce qui se passe par la fonction sucrée, l'influx principal paraît venir des pneumogastriques. Ces nerfs, en effet, tendent à augmenter la formation d'urée ; comme leur excitation a le même résultat que celle des centres bulbo-protubérantiels, il est logique de penser que l'action de ces centres atteint le foie en passant par les pneumogastriques. Il apparaît évident qu'une telle action ne saurait s'expliquer par les simples modifications du régime circulatoire hépatique : l'intensité même de ces troubles de l'uréopoièse élimine une telle interprétation.

L'action du *sympathique* est, au contraire, beaucoup moins évidente : elle semble surtout consister en une *frénation de la fonction uréopoétique*. Mais peut-être certaines fonctions lui sont propres, comme l'excitation de l'*excrétion biliaire des substances azotées*.

On peut concevoir, par conséquent, que, tandis que le vague accumule dans l'organisme les déchets azotés, le sympa-

thique tend à les éliminer. Cette conception s'accorde bien avec la notion générale de l'accélération des échanges par le sympathique et de leur ralentissement par le parasympathique. Cette même notion permet d'expliquer l'antagonisme qui existe entre la régulation de la fonction sucrée du foie et celle de la fonction azotée. La glyco-sécrétion qui représente la production d'une substance nécessaire à la combustion tissulaire, est excitée par le sympathique, système accélérateur du métabolisme général. L'uréo-sécrétion, qui constitue la transformation en une forme éliminable des déchets que n'a pas utilisés une autre combustion tissulaire, est, au contraire, excitée par le parasympathique, système freinateur du métabolisme général.

III. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LA FONCTION BILIAIRE DU FOIE

S'il est une fonction du foie dont les modifications sont d'une étude facile en physiologie, c'est certainement la fonction biliaire, grâce à la pratique des fistules biliaires. Il semblerait donc que l'action du système nerveux sur cette fonction doive être connue d'une façon définitive et que l'on puisse conclure avec certitude sur son existence ou son absence, sur ses modalités, si elle existe. Il s'en faut pourtant qu'il en soit ainsi et la conclusion des travaux des physiologistes du siècle dernier, touchant les modifications apportées au flux biliaire par diverses interventions portant sur le système nerveux, a, dans l'ensemble, été décevante. Elle a été en effet, et c'est en particulier la conclusion de ROGER dans son traité de physiologie, que le système nerveux n'agit sur la sécrétion biliaire que par les modifications vaso-motrices qu'il est capable de déterminer. Des travaux plus récents, ayant étudié d'une façon plus précise les modifications biliaires, permettent, pensons-nous, d'être moins négatifs dans notre conclusion.

Les premières recherches physiologiques sur l'action du système nerveux sur la sécrétion biliaire paraissent avoir été

faites par VULPIAN, en 1861. Cet auteur constata après lésion du quatrième ventricule ou après section des pneumogastriques le passage de bilirubine dans l'urine ; il ne put évidemment rien conclure de net de ces expériences.

La première étude systématique sur ce sujet est due à HEIDENHAIN. Celui-ci, dans une série de recherches publiées à partir de 1863, étudia par fistule biliaire, chez le chien, les variations de la quantité de bile secrétée à la suite de diverses interventions sur le système nerveux. Il constata que la faradisation de la moelle cervicale produisait une augmentation du flux biliaire, bientôt suivie par une diminution ; les mêmes phénomènes étaient provoqués par l'excitation d'un nerf sensible, du sciatique par exemple. Il vit, d'autre part, que la section des pneumogastriques diminuait la sécrétion biliaire, tandis que leur excitation l'augmentait. HEIDENHAIN attribua les modifications qu'il avait obtenues à des variations de pression abdominale et surtout à des phénomènes vaso-moteurs. Des constatations analogues furent faites par RÖHRIG par MUNK, par BOCHEFONTAINE. Au contraire, PFLÜGER n'observa aucune modification appréciable de la sécrétion biliaire par section du vague, du splanchnique, du phrénique ou des nerfs du pédicule hépatique, non plus que par l'excitation électrique de ces nerfs ; il conclut à l'absence de régulation de la sécrétion biliaire par le système nerveux central.

La question fut reprise, en 1881, par AFANASJEV qui constata que l'excitation du pneumogastrique produisait une courte diminution puis une augmentation de la sécrétion biliaire et que, d'autre part, la section préalable des nerfs du pédicule hépatique rendait ces modifications beaucoup moins nettes ; l'excitation du sympathique déterminait au contraire une simple diminution de la quantité de bile secrétée. Cet auteur, lui aussi, attribua ces phénomènes à une action vaso-motrice.

ARTHAUD et BUTTE (1890) constatèrent que l'excitation du pneumogastrique dans sa continuité déterminait une augmentation de la sécrétion biliaire, l'excitation de son bout central une faible diminution, celle du bout périphérique une forte augmentation. Observant les mêmes phénomènes par faradisation au-dessous de l'émergence des rameaux cardiaques, ils conclurent, contrairement aux auteurs précédents, à une action

nerveuse directement sécrétrice, conception qui avait déjà été soutenue, dès 1875, par VULPIAN, mais sans preuve expérimentale.

Pour élucider le problème de la régulation nerveuse de la sécrétion biliaire, BECHTEREW fit effectuer de nouvelles recherches par son élève VIRSALADZE. Elles montrèrent que l'excitation du bulbe, tout comme celle des vagues, augmentait la sécrétion biliaire. La section de la moelle thoracique supérieure n'avait pas par elle-même d'influence sur cette sécrétion, mais favorisait l'hypersécrétion bulbaire. Au contraire, la section des vagues supprimait cette réaction.

De ces expériences, BECHTEREW conclut dans son traité des « fonctions des centres nerveux » (1908) que le cerveau influence de deux manières la sécrétion biliaire. D'une part, il agit indirectement, par l'intermédiaire des splanchniques, par modification de la pression sanguine, notamment de celle des vaisseaux mésentériques. D'autre part, il agirait directement par l'intermédiaire des pneumogastriques qui seraient de véritables nerfs sécréteurs de la bile. Quant aux centres cérébraux de cette sécrétion, BECHTEREW les place dans le bulbe, sans doute dans les noyaux des vagues.

Cette conception a été confirmée par EIGER (1915), qui observa lui aussi une augmentation de la sécrétion biliaire par excitation des pneumogastriques. EIGER pensa de même que ces nerfs agissaient directement sur les cellules hépatiques. Il considéra, d'autre part, que le sympathique agissait d'une façon antagoniste sur la fonction biliaire des cellules hépatiques.

En définitive, il apparaît de cet ensemble de recherches que les centres nerveux ont une certaine action régulatrice sur la sécrétion biliaire. Il semble que les pneumogastriques se comportent comme les véritables nerfs sécréteurs, alors que le rôle des splanchniques est moins évident. Nous allons maintenant compléter ces données déjà anciennes par celles de recherches plus récentes consacrées à l'action de l'énervation hépatique et à celle de substances à activité pharmacodynamique élective sur le système nerveux végétatif.

1° ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE DES INTERVENTIONS PORTANT SUR LES NERFS DU FOIE.

L'étude du rôle de l'innervation hépatique dans la sécrétion biliaire a été reprise dans ces dernières années par

quelques auteurs qui ont étudié les modifications apportées à cette sécrétion par la section des nerfs qui se rendent au foie et spécialement par leur destruction aussi complète que possible. C'est le résultat de ces expériences d'énervation hépatique que nous allons maintenant envisager.

Nous voulons d'abord signaler celles qui font partie d'un ensemble de recherches effectuées en 1931 à la Fondation Mayo sur l'action de l'énervation hépatique. Nous avons déjà eu l'occasion, à propos de la fonction glycogénique du foie, de citer celles de DONALD ; nous avons vu qu'elles étaient négatives. Au point de vue de la sécrétion biliaire, les recherches de LUNDBERG et de HILLYARD qui font partie de cette série d'expériences le sont également. LUNDBERG, ayant installé une fistule biliaire chez sept chiens, s'étant assuré que le rythme de sécrétion était constant, pratiqua sur eux l'énervation hépatique. Chez aucun de ces animaux, il ne constata de modifications appréciables de la quantité de bile sécrétée. LUNDBERG dosa les pigments de la bile recueillie et, sauf dans un cas, il ne vit aucune modification de la sécrétion pigmentaire. Quant à HILLYARD, il étudia comparativement avant et après énervation hépatique l'augmentation de la quantité de bile produite par différents types de repas ; lui non plus ne constata aucun changement appréciable. La conclusion des physiologistes américains est donc entièrement négative : ils considérèrent que l'innervation hépatique ne joue aucun rôle dans la sécrétion biliaire.

D'autres auteurs ont obtenu, au contraire, après énervation, des perturbations de la fonction biligénique du foie. Déjà LEONE ainsi que DE FERMO avaient fait des constatations indirectes qui permettaient de suspecter un tel trouble. LEONE nota chez les chiens ainsi opérés la présence de pigments biliaires dans les urines pendant une dizaine de jours, DE FERMO vit pendant un temps analogue (10 à 15 jours) une légère augmentation de l'indice biliaire plasmatique.

Mais ce sont surtout les expériences récentes de NAGAE qui ont pu démontrer l'action de l'énervation hépatique sur la sécrétion biliaire. Cet auteur, ayant pratiqué l'énervation du foie de ses animaux d'expérience, fit des prélèvements réguliers de bile grâce à une fistule préalablement installée et dosa la bilirubine contenue dans ces échantillons. Il fit des expériences de contrôle chez des chiens ayant subi toutes les

manipulations sauf l'énervation du foie. NAGAE constata que cette intervention ne produisait aucune modification dans la quantité de bile sécrétée. Par contre, la teneur de cette bile en bilirubine subissait des modifications très appréciables : d'un chiffre moyen de 50 milligrammes, la bilirubine tombait à une moyenne de 6 milligrammes. Ces modifications étaient très nettes pendant les dix jours qui suivaient l'intervention, puis s'atténuaient progressivement. NAGAE rechercha, d'autre part, les modifications apportées à l'élimination par la bile de substances étrangères. Il utilisa pour cela le rouge Congo injecté par voie intra-veineuse et il put constater une diminution analogue à celle de la bilirubine. Tandis qu'avant l'énervation hépatique, la quantité de colorant éliminée était en moyenne de 70 % de celle introduite, la proportion éliminée tombait après l'intervention à une moyenne de 32 %. Les expériences de NAGAE sont d'un grand intérêt. Tout d'abord la rigueur technique avec laquelle les a poursuivies l'auteur japonais les met à l'abri des critiques. D'autre part, indiquant la dissociation entre l'invariabilité de la quantité de bile et les modifications considérables de la teneur de ses constituants, elles montrent à l'évidence que l'innervation hépatique a bien une action sécrétrice propre qui doit s'exercer sur la cellule hépatique. La conception suivant laquelle le système nerveux n'agirait sur le foie que par un mécanisme vaso-moteur ne peut plus guère être soutenue.

En regard des expériences de NAGAE, nous pouvons signaler celles de TAKANO qui a étudié les variations des mêmes éléments de la sécrétion biliaire, mais en sectionnant soit les pneumogastriques, soit les splanchniques. Il a constaté que la section du splanchnique amène une élévation du résidu sec et de l'excrétion des matières colorantes, tandis que celle du pneumogastrique produit l'effet inverse. De même, NEUBAUER avait observé une élévation du résidu sec de la bile après section du splanchnique.

Quant à la question de l'élimination de la cholestérine par la bile, elle a surtout été étudiée par GAISSINSKY dont nous allons résumer les intéressantes expériences.

Dans une première communication (1928), GAISSINSKY rapporta le résultat de ses dosages de cholestérine chez des

chiens à qui il avait pratiqué la section des nerfs du foie. L'auteur étudiait la sécrétion de la bile par fistule biliaire. Il avait vérifié au préalable le rythme normal de la sécrétion de la cholestérine et vu que la quantité excrétée chaque jour était assez constante et que ses variations n'excédaient guère 5 milligrammes. Chez trois chiens, il pratiqua une section des nerfs du foie aussi complète que possible et il étudia leur cholestérine biliaire et sanguine. La courbe de cholestérine biliaire s'était complètement modifiée; elle était dans l'ensemble plus élevée et surtout beaucoup plus irrégulière, avec des variations d'un jour à l'autre de 15 à 20 milligrammes. D'autre part, en introduisant dans l'organisme de l'animal des quantités fixes de cholestérine, soit par la bouche, soit par injection dans la veine splénique, il vit une augmentation beaucoup plus grande de la cholestérine biliaire que chez les animaux normaux. Au contraire, chez un autre chien, GAISSINSKY sectionna les deux pneumogastriques à leur entrée dans l'abdomen. Il vit chez cet animal une courbe de cholestérien biliaire un peu abaissée, mais surtout ayant des variations minimales. Dans ses diverses expériences, il ne nota pas de modifications nettes de la cholestérinémie. GAISSINSKY conclut que les nerfs du foie, notamment les nerfs sympathiques, agissent sur la sécrétion hépatique de la cholestérine ; il pensa qu'il existait dans le foie une sorte de barrière opposée au passage de la cholestérine dans la bile et que cette barrière était sous la dépendance du sympathique. Il émit l'hypothèse que le sympathique agissant sur le taux de la cholestérine biliaire, devait jouer un rôle dans la pathogénèse des calculs biliaires cholestériniques.

Dans une seconde communication (1933), GAISSINSKY rapporta le résultat d'expériences fort curieuses effectuées dans le but de vérifier cette hypothèse. Chez six chiens, il pratiqua l'énervation hépatique ; puis il laissa ces animaux dans les mêmes conditions diététiques qu'auparavant. Les chiens furent sacrifiés dans des délais variant de 6 semaines à 8 mois : à l'examen du contenu de la vésicule biliaire, l'auteur trouva, dans les six cas, des calculs biliaires de taille variable, ayant parfois atteint 5 millimètres. GAISSINSKY fit, bien entendu, des expériences de contrôle et, sur 50 chiens, soit entièrement normaux, soit ayant subi des interventions diverses, soit enfin ayant eu une double vagotomie, il ne constata jamais de

calculs vésiculaires. Le physiologiste russe conclut que le système sympathique devait jouer un rôle dans la pathogénèse de certains calculs biliaires.

Les expériences que nous venons de résumer sont incontestablement d'un grand intérêt, mais demandent confirmation. D'ores et déjà, il apparaît certain toutefois que le sympathique doit jouer un rôle important dans les fonctions d'excrétion de la cellule hépatique, tant à l'égard des pigments biliaires que de la cholestérine.

Nous avons dit que GAISSINSKY n'a jamais trouvé après énervation hépatique de modification bien nette de la cholestérinémie. Il nous faut, à ce point de vue, signaler les expériences des physiologistes italiens qui se sont aussi occupés de cette question. DE FERMO, en effet, observa après énervation hépatique chez le chien une augmentation de la cholestérinémie qui atteignit son maximum entre le dixième et le vingtième jour. A ce moment, la valeur moyenne était montée, des environs de 1 gr., jusqu'à 1 gr. 70. Puis au bout d'un mois, la valeur redevint normale. Des résultats tout à fait semblables ont été obtenus par DONATI et CAVAZZA.

Des diverses expériences que nous venons de résumer, il ressort que l'énervation hépatique produit des modifications certaines de la sécrétion biliaire. Il ne saurait s'agir de simples modifications causées par les troubles vaso-moteurs. Les fonctions spéciales comme celle qui permet l'excrétion des pigments biliaires, de la cholestérine, des matières colorantes paraissent électivement modifiées.

2° ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE DES SUBSTANCES PHARMACODYNAMIQUES

L'influence exercée sur la sécrétion biliaire par les substances à activité élective sur le système nerveux végétatif a été diversement appréciée. D'une façon générale, on peut dire qu'elle apparaît peu nette. Les expériences de NEUBAUER, de WATANABE, d'HIRAYAMA, de TAKANO sur l'action de l'atropine, de la pilocarpine, de l'acétylcholine n'ont abouti qu'à des résultats contradictoires.

Quant aux expériences de CHABROL et CHARONNAT, elles sont entièrement négatives. Ces auteurs ont constaté, en effet,

qu'aucun des alcaloïdes modificateurs du système nerveux végétatif ne peut être considéré comme un cholérétique. Ni l'atropine, ni l'acétylcholine, ni l'ergotamine, ni l'yohimbine, ni la pilocarpine n'augmentent le volume de la sécrétion biliaire. De plus, CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN et BOCQUETIN ont constaté que ces substances ne modifient en rien l'action cholérétique de l'atophan. Il est remarquable de noter que, parmi les nombreuses substances cholérétiques, dont certaines ont une action si marquée, les modificateurs du système nerveux végétatif ne jouent aucun rôle.

Depuis ces expériences de CHABROL et de ses collaborateurs, peu de données nouvelles ont été apportées. Toutefois, certains travaux ont repris l'étude des modifications apportées à certains éléments de la bile. KALK, HEINZ et BRANISTEAU constatèrent par injection d'atropine une diminution de la sécrétion biliaire avec augmentation de la concentration de la bile, notamment en bilirubine. Ces auteurs virent après pilocarpine une légère augmentation de la cholérèse, sans modification de la bilirubine, ni du résidu sec. SAIKI rechercha plus spécialement les modifications apportées par ces alcaloïdes à l'excrétion de la bilirubine : pour cela, il injecta à ses animaux une solution de bilirubine par voie intra-veineuse ; il vit l'excrétion de la bilirubine par la bile augmentée par l'atropine et diminuée par la pilocarpine.

BALTACÉANO et VASILIU ont fait récemment une étude très précise de l'action de l'histamine et de la vagotonine sur la sécrétion biliaire. Ils ont constaté que l'histamine à doses modérées n'a aucune action nette, tandis qu'injectée à fortes doses, elle produit une importante augmentation de la sécrétion biliaire, avec modification de certains de ses constituants : c'est l'augmentation des sels biliaires qui est la plus considérable, tandis que le cholestérol subit la plus grande diminution. Ces auteurs se sont demandés si ces modifications de la sécrétion biliaire ne seraient pas la simple conséquence des perturbations vaso-motrices hépatiques : une étude comparative leur a montré l'indépendance des phénomènes et les a fait conclure à une action directe sur la cellule hépatique. De même, BALTACÉANO et VASILIU ont étudié l'action de la vagotonine et ont constaté, là aussi, que de fortes doses sont nécessaires pour que les modifications soient nettes : on obtient alors une diminution de la sécrétion biliaire avec dimi-

nution générale de ses constituants, notamment des sels biliaires et du cholestérol. Nous avons signalé ces expériences de BALTACÉANO et VASILIU pour mémoire, mais il n'est évidemment pas certain que l'action de produits comme l'histamine ou la vagotonine sur la cellule hépatique se fasse par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

Nous avons réservé jusqu'ici l'action de l'adrénaline. Elle a fait l'objet, en effet, de recherches dont les résultats ont été peut-être encore plus contradictoires. Il était classique d'admettre depuis DOYON que l'adrénaline augmentait la sécrétion biliaire. Cette notion n'a pas été confirmée par les expériences plus récentes comme celles d'HIRAYAMA. NEUBAUER vit après adrénaline une augmentation de la concentration de la bile, SHIBATA et KUNIOKA constatèrent que l'adrénaline augmente la quantité de matières colorantes (ils employèrent l'azorubine) éliminées par la bile. On voit que ces diverses notions sont assez contradictoires. CHABROL et SALLET ont récemment repris l'étude de l'action de l'adrénaline sur la sécrétion biliaire grâce à la technique des injections lentes et continues : de cette manière, ces auteurs ont pu démontrer que l'adrénaline produit toujours une diminution considérable du débit biliaire, qui peut devenir 2 à 5 fois plus faible que le débit témoin.

Nous avons dit précédemment que les recherches des physiologistes japonais ont montré que les sympathicomimétiques augmentaient l'excrétion biliaire des substances azotées. Quant à celle du sucre, elle a été étudiée par HIRAYAMA qui a constaté qu'elle était exagérée par la pilocarpine, tandis que ni l'atropine ni l'adrénaline n'avaient d'action nette.

3° CONCLUSION

Il est bien difficile de tirer une conclusion nette d'expériences si contradictoires. Pourtant une action du système nerveux sur la sécrétion biliaire du foie n'est guère niable. Tout comme les autres fonctions hépatiques, la fonction biliaire doit être soumise à cette règle.

Les expériences de faradisation ou de section de nerfs avaient fait considérer le pneumogastrique comme le nerf de la sécrétion biliaire, mais les recherches pharmacodynamiques

plus récentes n'ont qu'imparfaitement confirmé cette conception.

Peut-être d'ailleurs cette incertitude dans les conclusions tient-elle au point de vue sous lequel la question a été ordinairement abordée. Ce n'est guère que dans ces dernières années qu'une dissociation physiologique a été recherchée dans l'action du système nerveux sur la sécrétion biliaire. Il apparaît en effet que *ce n'est pas tant le flux biliaire proprement dit qui est sujet à des variations d'origine nerveuse que le taux des divers constituants de la bile*. Or, d'expériences encore fragmentaires, il semble se dégager la notion que *ces diverses sécrétions ne sont pas soumises à un processus commun de régulation*. C'est ainsi que la sécrétion de la bilirubine et celle de la cholestérine sont réglées d'une façon très différente.

En tout cas, s'il est encore difficile de faire la part de ce qui, dans cette régulation, revient aux systèmes ortho- et parasympathiques, s'il est impossible d'émettre même des hypothèses sur le siège des centres nerveux qui la commandent, on peut dire que la dissociation entre les éléments mécanique et proprement sécréteur, si discutée dans la régulation de la fonction sucrée du foie, est ici évidente.

Les influences vaso-motrices n'ont d'action que sur le flux biliaire proprement dit, si toutefois elles en ont une. Au contraire, les modifications électivement apportées à la sécrétion de certains constituants de la bile ne peuvent être le fait que d'une innervation véritablement cellulaire.

La question du rôle de l'innervation hépatique dans la fonction biligénique du foie ne peut donc encore recevoir de solution définitive. Mais d'ores et déjà on peut considérer qu'elle est riche en enseignements pour la connaissance des nerfs trophiques de la cellule hépatique.

IV. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR DIVERSES FONCTIONS DU FOIE

Nous avons envisagé jusqu'ici l'action de l'innervation du foie sur trois fonctions essentielles de cet organe: les fonctions sucrée, azotée et biliaire. Nous réservons l'action qu'elle exerce sur le métabolisme des graisses, que nous étudierons à propos

des hépatites graisseuses. Il nous reste maintenant à compléter cette étude par l'analyse de quelques publications qui ont envisagé les modifications qu'apportent les nerfs du foie à quelques autres de ses fonctions.

En premier lieu nous devons signaler certaines expériences qui ont étudié les troubles apportés à la fonction sanguine du foie.

En 1926, GRIFFITH et FRIEDMANN rapportèrent les résultats qu'ils avaient obtenus chez six chats sur lesquels ils avaient pratiqué une énervation du foie. Des phénomènes hémorragiques apparurent au bout de quatre à six semaines. Chez deux, la piqûre de l'oreille donna même une hémorragie mortelle et, chez un troisième, une hémorragie très grave. Les auteurs, considérant que le temps de saignement était pratiquement normal, estimèrent qu'ils avaient déterminé chez ces chats une véritable hémophilie.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par HILL. Opérant sur des chats et des chiens, il ne vit aucune modification se produire, ni sur le temps de coagulation, ni sur les éléments figurés du sang. Il n'observa non plus aucun changement dans la leucopénie peptonique. Il considéra, par conséquent, que non seulement les nerfs du foie ne régleraient point la fonction sanguine de cet organe, mais encore que la vaso-motricité hépatique n'interviendrait pas dans un phénomène comme la leucopénie peptonique, dont l'origine hépatique a été envisagée.

Mais le travail le plus intéressant concernant l'action de l'innervation du foie sur la coagulation sanguine est certainement celui de LIVRAGA (1931). N'ayant pas obtenu de résultat net par faradisation des pneumogastriques et des splanchniques, il poursuivit ses expériences par des méthodes pharmacodynamiques. Il constata que l'injection d'adrénaline et celle d'atropine produisent un raccourcissement du temps de coagulation, une augmentation de la thrombine et une diminution de l'antithrombine, tandis que le fibrinogène ne varie pas. Au contraire l'injection de pilocarpine et celle d'ergotamine produisent une augmentation du temps de coagulation, et de la teneur du sang en fibrinogène et en antithrombine, tandis que la thrombine ne varie pas. L'auteur interpréta l'impossibilité d'obtenir une diminution du fibrinogène ou de la thrombine

par l'importance des réserves de ces substances qui existent dans le sang. Mais, quoi qu'il en soit, il a pu démontrer que l'excitation du sympathique augmente la production de thrombine et diminue celle d'antithrombine, alors que celle du parasympathique augmente la production de fibrinogène et d'antithrombine; la première diminue le temps de coagulation, la deuxième l'augmente. LIVRAGA pensa que cette action du système végétatif se produirait au niveau des terminaisons nerveuses hépatiques. Les terminaisons sympathiques exciteraient la sécrétion de protothrombine et inhiberaient celle d'antithrombine par le foie. Les terminaisons parasympathiques exciteraient tant la production de fibrinogène que celle d'antithrombine par cet organe.

Il résulterait, par conséquent, de ce travail que la fonction sanguine de la cellule hépatique serait étroitement sous la dépendance de son innervation.

L'action de l'innervation hépatique sur l'épreuve de l'hémoclasie digestive de Widal a été étudiée par quelques auteurs. Mais leurs conclusions sont très discordantes. DE FERMO, d'une part, DONATI et CAVAZZA de l'autre, n'observèrent aucune modification de cette épreuve après énervation hépatique. Au contraire, par la même intervention, NAGAE vit l'épreuve de Widal devenir positive quelques jours après l'opération et le rester pendant un temps variable. Au bout de 20 à 50 jours suivant les cas, cette épreuve fut de nouveau négative. La discordance de ces divers résultats ne permet guère d'avoir une opinion nette à ce sujet.

Il existe quelques recherches qui ont étudié le rôle joué par l'innervation hépatique dans la régulation thermique.

C'est ainsi que KOSAKA a constaté que l'excitation du sympathique augmente la différence de température entre le sang porte et le sang sus-hépatique. D'autre part, KOSAKA étudia le mécanisme de la fièvre obtenue par refroidissement des noyaux centraux. Il constata que ce refroidissement augmentait la différence de température entre le sang des deux veines. Si les nerfs du foie avaient été au préalable sectionnés, cette augmentation de température était moins nette. KOSAKA conclut que les fièvres d'origine nerveuse seraient dues, du moins en partie, à l'augmentation de la production de température par le foie.

C'est encore le mécanisme des fièvres d'origine nerveuse qui fut étudié par BARBOUR et AYDELOTTE. Ces auteurs vérifièrent d'abord le parallélisme habituel au cours de ces réactions entre la température générale et le poids spécifique du sang. L'élévation de température consécutive soit au refroidissement des noyaux gris centraux, soit à leur simple piqûre, s'accompagne d'une augmentation du poids spécifique du sang. Au contraire, si les mêmes expériences sont faites après énervation hépatique, il se produit une élévation, d'ailleurs moindre, de la température, mais sans modification du poids spécifique du sang. Les interventions cérébrales génératrices de fièvre produisent une hydratation hépatique qui a pour conséquence une concentration du sang. Ce phénomène serait un facteur important, mais non exclusif des fièvres neurogéniques.

Des recherches sur l'influence de l'innervation hépatique sur le pouvoir oxydo-réducteur du foie ont été faites récemment par des physiologistes italiens.

LONGO constata, chez le cobaye, que la vagotomie diminue le pouvoir oxydo-réducteur du foie; cette action existe aussi au niveau du muscle, mais à un degré moindre; la vagotomie double a une influence supérieure à la vagotomie unilatérale.

COPELLO poursuivit des études analogues par des méthodes pharmacologiques. Il utilisa le rapport entre l'acide didéhydroascorbique et l'acide ascorbique, qui, comme on le sait, mesure le potentiel oxydo-réducteur d'un tissu. Il fit, lui aussi, ses expériences chez le cobaye et étudia ce rapport dans le foie, le cœur et les surrénales. Il constata que dans le foie et le cœur, l'excitation du parasympathique (par ésérine et acétylcholine) diminuait le rapport tandis que sa paralysie (par atropine) l'augmentait. Le rapport n'était au contraire que très peu modifié dans la surrénale, ce qui tiendrait, pour l'auteur, au peu d'importance de l'innervation parasympathique de cet organe. De toutes façons, les variations frappent exclusivement l'acide didéhydroascorbique, l'acide ascorbique restant invarié.

Cette absence de variation de l'acide ascorbique du foie par excitation ou paralysie du parasympathique, ainsi que du sympathique, avait d'ailleurs été constatée sur le chat et le cobaye par BEZNAK et HARISS, qui utilisèrent tant des méthodes chirurgicales que des procédés pharmacodynamiques.

Il semble donc résulter des expériences de LONGO et de COPELLO que l'innervation parasympathique du foie règle le pouvoir oxydo-réducteur de cet organe.

Au cours de recherches pratiquées sur les mécanismes régulateurs de certains ions dans l'organisme, BACHROMEJEW constata que l'innervation hépatique jouait un rôle important. Cet auteur avait observé que, tandis que l'excitation d'un nerf sensible, comme le sciatique, produit dans le sérum sanguin l'augmentation des ions K et Ca, l'excitation de la terminaison périphérique du pneumogastrique produit seulement l'augmentation du K sans modification du Ca. BACHROMEJEW pensa d'abord que l'action élective sur le K était produite par les terminaisons parasympathiques du pancréas; mais l'ablation du pancréas ne modifia pas les résultats précédents. Il pratiqua alors l'excitation des nerfs du foie et obtint, comme après celle du bout périphérique du pneumogastrique, une augmentation du K, sans changement de la teneur en Ca. Enfin il constata que l'excitation du sciatique, après suppression de l'innervation parasympathique du foie et du pancréas par double vagotomie, détermine l'augmentation à la fois du Ca et du K.

BACHROMEJEW conclut de ces expériences que les mécanismes de la régulation ionique sont complexes et que, parmi eux, la partie parasympathique de l'innervation hépatique joue un rôle électif sur l'ion K.

Citons enfin les expériences déjà anciennes de W.-E. BURGE et E.-L. BURGE qui constatèrent chez le chat une augmentation de la catalase hépatique sous l'influence des émotions. Mais ce résultat ne fut pas confirmé par les expériences de contrôle de divers physiologistes.

On voit d'après ces quelques exemples que l'influence du système nerveux végétatif doit vraisemblablement s'étendre aux diverses fonctions hépatiques. Le fonctionnement de la cellule hépatique est étroitement lié à son innervation.

V. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LE COMPORTEMENT HISTOLOGIQUE DU FOIE

Nous avons vu que le système nerveux avait, en quelque sorte, une double influence sur le foie: une mécanique, produisant la modification du régime circulatoire de cet organe, l'autre, que nous pouvons qualifier de trophique, qui entraîne certaines altérations dans les diverses fonctions de cette glande. Il est naturel que ce double aspect de l'action du système nerveux ait une double signature histologique. Mais, ici aussi, ce seront les troubles mécaniques, circulatoires, qui seront les plus évidents, tandis que les atteintes trophiques cellulaires demanderont à être plus minutieusement recherchées.

Nous avons dit que diverses régions des centres nerveux se comportaient comme de véritables centres de certaines fonctions hépatiques. Il est donc naturel de supposer que leur atteinte aura aussi pour conséquence certains troubles anatomiques du foie. Une des plus remarquables expériences qui aient été faites est sans doute celle d'OBERLING et KALLO. Ces auteurs traumatisèrent par cautérisation les noyaux gris centraux de divers animaux et ils constatèrent non seulement de gros troubles circulatoires du foie, mais encore des lésions cellulaires diverses. Nous reviendrons sur ces constatations à propos de la pathogénèse des syndromes hépto-striés.

L'influence du sympathique sur l'histologie du foie fut étudiée par KOLSKI en 1908. Cet auteur rechercha quelles modifications histologiques produisait, chez le lapin, la section des splanchniques. Par section de ces nerfs au niveau du thorax, entre la 9^e et 10^e côte, il obtint une importante congestion du foie; les capillaires étaient augmentés de largeur, atteignant ou dépassant celle des travées hépatiques. Les modifications étaient un peu plus marquées du côté où le splanchnique avait été sectionné. Par section abdominale de ces nerfs, il obtint également une dilatation des capillaires, mais celle-ci était notablement moindre qu'après section thoracique. KOLSKI considéra que ces expériences pouvaient s'expliquer en

admettant l'existence concomitante de fibres vaso-constrictrices et vaso-dilatatrices dans les splanchniques; les racines supérieures de ces nerfs ne contiendraient que des constricteurs; les dilateurs existeraient, au contraire, dans les racines inférieures. Quant aux cellules hépatiques, en dehors des différences de largeur dues à la compression par les capillaires dilatés, elles ne présentèrent pas d'altération nette. C'est à peine si, après section thoracique, KOLSKI nota une coloration plus sombre de ces cellules, dont les granulations étaient plus grossières et, sur certaines d'entre elles un rapetissement du noyau, qui était plus fortement coloré, sans nucléole net. On peut donc dire que KOLSKI n'observa guère après section des splanchniques, que des modifications d'ordre vaso-moteur.

Des recherches récentes ont, au contraire, démontré que l'adrénaline détermine dans la cellule hépatique des variations cytologiques importantes. RADU, injectant de l'adrénaline à des tortues, constata une diminution des dimensions des cellules avec une augmentation de volume du noyau. Le chondriome était entièrement constitué par des granulations et des bâtonnets avec disparition des filaments. Les éléments golgiens étaient plus nombreux. Enfin, les inclusions de glycogène paraissaient moins abondantes. Analogues sont les conclusions de KAWAI qui observa, chez le chien et le lapin, que l'adrénaline augmentait le nombre des éléments golgiens; si le traitement était trop prolongé, on pouvait au contraire assister à leur disparition.

Ces quelques recherches tendent, par conséquent, à montrer que le sympathique a sur la cellule hépatique non seulement une action mécanique, mais encore une influence sécrétrice et trophique. Il apparaît, en particulier, que l'adrénaline, qui a la propriété d'exalter le tonus des terminaisons sympathiques, augmente le pouvoir sécréteur de la cellule. Cette action si bien mise en évidence par la physiologie, est confirmée par l'histologie.

Nous avons eu, à plusieurs reprises déjà, l'occasion de parler des travaux de l'école italienne de STEFANI sur l'action du pneumogastrique sur les fonctions hépatiques. Au cours de ces recherches, des modifications histologiques ont été observées que nous allons rapidement décrire.

On se rappelle que ces auteurs utilisèrent d'abord comme matériel d'expérience des grenouilles tirées par réchauffement de l'état d'hivernation. Dans ces conditions l'aspect histologique du foie subit des modifications bien spéciales. Chez les grenouilles hivernantes, en effet, le chondriome est très réduit: on constate seulement quelques granules situées dans la partie interne de la cellule, à proximité du canalicule biliaire. Lorsqu'on fait cesser l'état d'hivernation on constate que les granulations augmentent, rendant obscurs la moitié ou les deux tiers de la cellule située du côté du canalicule biliaire; la partie située en regard des vaisseaux sanguins reste claire.

BERTI et RONCATO (1910) étudièrent ces modifications sur des grenouilles vagotomisées au préalable. Ils constatèrent, dans ces conditions, que le chondriome est beaucoup plus étendu, les granulations occupant la totalité de l'étendue de la cellule et la rendant entièrement sombre.

La contre-expérience fut faite par BERTI et ROSSI (1912) qui pratiquèrent l'excitation faradique du pneumogastrique. Les grenouilles, immédiatement après avoir été portées à une température élevée, subissaient la section du pneumogastrique droit, puis, dans les jours suivants, le bout périphérique de ce nerf était excité: chaque grenouille était sacrifiée après une séance d'électrisation ayant duré une à deux heures. Les résultats histologiques obtenus étaient inverses de ceux des expériences précédentes. On constatait, en effet, une diminution importante du chondriome, dont les granules étaient accumulés au voisinage du canalicule biliaire. La cellule hépatique apparaissait claire à l'exception d'une étroite zone au voisinage de ce dernier. BERTI et ROSSI pratiquèrent aussi l'excitation du bout central du pneumogastrique: ils obtinrent des modifications du même type, mais moins marquées. Il faut signaler l'interprétation que ces auteurs donnèrent de leurs constatations. Estimant que le chondriome était l'élément formateur de la bile, ils virent dans les résultats obtenus la preuve que le pneumogastrique est le nerf sécréteur de la bile.

Sans pouvoir accepter cette interprétation, nous devons considérer ces expériences comme ayant un grand intérêt doctrinal, tant pour la connaissance de l'influence du système nerveux sur le chondriome, que pour celle de la participation du pneumogastrique à l'innervation trophique du foie.

Assez analogues sont les expériences de CAVAZZANI et de FICHERA sur les modifications histologiques du foie produites par l'excitation ou l'extirpation du plexus cœliaque. CAVAZZANI observa qu'après excitation de ce plexus, les cellules hépatiques devenaient plus petites. Leurs noyaux étaient de même diminués de volume, irréguliers, plus foncés; ils étaient situés vers le milieu de la cellule, au lieu d'être à la périphérie. Dans le protoplasme cellulaire, les granulations étaient plus nombreuses et presque toutes en forme de bâtonnets. Enfin, les colorations du glycogène montraient la diminution de cette substance dans les cellules. En somme, CAVAZZANI considéra que l'excitation du plexus cœliaque donnait aux cellules hépatiques l'aspect de cellules de jeûne. La contre-expérience fut faite par FICHERA qui pratiqua l'extirpation de ce plexus. Les cellules étaient alors augmentées de volume; leurs noyaux à limites nettes étaient situées à la périphérie. Les granulations étaient peu nombreuses et tassées autour du noyau. Enfin le glycogène était remarquablement abondant.

De même qu'elle nous a appris l'importance de l'innervation vagale dans diverses perturbations hépatiques, l'école italienne a, plus récemment, étudié d'une façon très précise l'action qu'avait sur cet organe la section complète de ses nerfs. Nous l'avons vu au point de vue physiologique. Il nous reste à étudier quelles modifications histologiques en sont le corollaire.

CHIANELLO étudia le premier les altérations hépatiques ainsi produites. Il faut noter qu'il n'avait pas cherché à pratiquer une énérvation complète du foie, mais qu'il avait seulement fait une sympathectomie, soit de l'artère hépatique, soit de la veine porte. Dans les deux cas, les modifications histologiques qu'il obtint sont très comparables. L'élément le plus net fut une congestion générale des rameaux portes, des capillaires et des veines sus-hépatiques: cette congestion était surtout marquée après sympathectomie artérielle. L'architecture hépatique en était bouleversée et les travées de Remak avaient souvent perdu leur disposition radiée. De plus, certaines cellules hépatiques présentaient un aspect pycnotique. CHIANELLO constata, d'autre part, mais seulement après sympathectomie veineuse, une prolifération du tissu conjonctif péri-vasculaire et une infiltration lymphocytaire à ce niveau. Il en tira des déductions pathogéniques concernant l'histogénèse

des cirrhoses du foie. Il supposa, en effet, que cette prolifération lympho-conjonctive était la conséquence de l'afflux dans le foie de toxines intestinales à la suite de la vaso-dilatation portale; nous ne saurions évidemment le suivre dans cette voie. Notons enfin que les altérations les plus nettes qu'il ait obtenues concernaient des chiens opérés depuis un mois environ.

Les constatations faites par DE FERMO après sympathectomie de l'artère hépatique sont très comparables, mais elles sont mieux précisées dans leur chronologie. Vers le quinzième jour après l'opération, le foie de ses chiens montra des zones de congestion intense avec dilatation énorme des capillaires intertrabéculaires. Les travées hépatiques étaient diminuées d'épaisseur et, çà et là, on trouvait des cellules à noyau pycnotique et à grosse vacuole. Certaines contenaient de nombreuses gouttelettes de graisse. Enfin, on notait une notable augmentation de la trame conjonctive. Au bout d'un mois, la stase sanguine était beaucoup moins évidente et on observait surtout l'atrophie de quelques éléments parenchymateux. Enfin au bout de deux mois, la structure du foie était redevenue parfaitement normale.

Cette étude des modifications histologiques du foie consécutives à la sympathectomie de l'artère hépatique chez le chien, a été récemment reprise par DONATI. Quinze jours après l'intervention, cet auteur a surtout constaté une importante congestion du foie avec dilatation des vaisseaux portes et sus-hépatiques et des capillaires. Il s'y ajoutait des phénomènes de pycnose et d'éosinophilie cellulaire prédominant sur le centre du lobule. Il n'y avait pas à ce moment de modifications du tissu conjonctif, ni de la réticuline. Au bout d'un mois, alors que la congestion hépatique restait marquée, les phénomènes de dégénérescence cellulaire étaient devenus plus nets, consistant en une clarification des cellules dont le noyau devenait clair et vésiculeux. D'autre part, les cellules de Kupffer étaient à ce moment souvent augmentées de volume; le réseau de réticuline et le collagène avaient une épaisseur accrue. Enfin, au bout de deux mois, les diverses altérations histologiques avaient pratiquement disparu.

Les observations de CHIANELLO, de DE FERMO et de DONATI concordent donc dans l'ensemble. On voit que l'énervation hépatique ou plutôt la sympathectomie périsasale du foie dé-

termine une triple modification histologique de l'organe: d'abord une congestion des capillaires, puis une dégénérescence de certaines cellules, enfin une prolifération du tissu conjonctif. Ces altérations se produisent sensiblement dans cet ordre et au bout de deux mois environ le foie reprend des caractères histologiques normaux.

D'une manière générale, on peut dire, par conséquent, que *les interventions portant sur le système végétatif créent des modifications diverses dans l'histologie du foie*. Les plus manifestes sont les *troubles vaso-moteurs*; en particulier, la section des nerfs sympathiques, tant au niveau des splanchniques que du pédicule hépatique, détermine une congestion de l'organe dont les capillaires se gorgent de sang et écartent les travées. Assez souvent, on peut, au bout d'un certain temps, assister au développement du tissu conjonctif hépatique.

Mais les modifications obtenues ne se bornent pas là. Les *cellules parenchymateuses* elles-mêmes peuvent être le siège d'altérations, soit discrètes, décelables seulement par la coloration du chondriome, soit importantes, réalisant de véritables dégénérescences. Inversement l'excitation des terminaisons sympathiques intra-hépatiques par l'adrénaline détermine une exaltation fonctionnelle des cellules dont on peut constater la signature histologique.

Nous pouvons considérer, par conséquent, que les données de la physiologie sont confirmées par l'histologie. Nous verrons d'ailleurs à propos du rôle de l'innervation du foie dans la genèse des hépatites quelles applications reçoivent ces notions.

VI. — CONCLUSION

De la revue que nous venons de faire des recherches physiologiques qui ont été jusqu'ici pratiquées pour mettre en évidence l'action du système nerveux sur le foie, il ressort qu'une telle action est certaine, mais qu'elle ne constitue qu'un des procédés possibles dont dispose l'organisme pour régler d'après ses besoins le fonctionnement de cet organe. La cellule hépatique représente un élément biologique doué d'une grande

activité autonome, mais cette activité doit se plier aux exigences du moment, aux nécessités physiologiques. Pour obtenir les modifications qu'il désire dans son activité, l'organisme dispose d'un double jeu de mécanismes: le jeu hormonal, d'une infinie richesse, que la cellule hépatique ne se contente pas de subir, puisqu'elle intervient dans sa constitution, soit par formation de nouvelles hormones, soit par modification de celles déjà formées qui passent à son contact; le jeu nerveux, enfin, lui-même complexe, car les nerfs du foie sont divers dans leur nature, dans leur origine et sans doute aussi dans leur fonction. Cette dernière, en effet, est au moins double: *mécanique, elle règle les traversées sanguine et humorale à travers le foie; sécrétrice et trophique, elle dirige l'activité elle-même de la cellule hépatique.*

Il est évident que ces deux parties physiologiques de l'innervation hépatique doivent avoir un rôle bien différent. Les nerfs vaso-moteurs ont essentiellement une action de contrôle circulatoire. C'est à eux que revient la charge de constituer ou de libérer suivant les besoins de l'hydraulique circulatoire l'énorme réserve sanguine qui existe dans le foie. Ils ont aussi, et cela grâce aux sphincters sus-hépatiques, un véritable rôle d'arrêt lorsque des agressions brutales dues à un afflux de produits toxiques risquent de compromettre l'équilibre vital.

Mais, pour régler la qualité et la quantité des sécrétions de la cellule hépatique suivant les besoins de l'organisme ou d'après les excès de telle ou telle substance, suivant les perturbations de certains métabolismes, une action purement vaso-motrice serait certainement trop grossière. Il est nécessaire que des nerfs atteignent la cellule hépatique elle-même et excitent ou ralentissent la fonction qui sera capable d'obvier au trouble qui doit être corrigé. L'existence de nerfs propres de la cellule hépatique, nerfs qu'on peut qualifier de sécréteurs ou de trophiques, mais dont l'activité n'est sûrement pas univoque, apparaît comme une nécessité physiologique.

L'action de tels nerfs est ordinairement superposée à celle de deux autres facteurs: l'un vaso-moteur, l'autre hormonal. Lorsque les besoins de l'organisme pour une substance déterminée sont trop considérables, le rôle sécréteur des nerfs de la cellule hépatique sera facilité par celui des nerfs vaso-moteurs qui augmenteront le régime circulatoire dans le foie.

Inversement, sa réduction facilitera la diminution de la sécrétion d'une substance déjà en excès.

Quant au facteur hormonal, qui s'associe ordinairement, il a son rôle propre: c'est lui qui rendra possible les modifications permanentes d'une sécrétion déterminée de la cellule hépatique. Mais la mise en jeu de ce processus est déjà longue et il est nécessaire qu'un autre mécanisme soit associé, rapide et précis celui-là, mais dont l'activité, pour être prolongée, nécessiterait un renouvellement excessif de l'influx qui le détermine. La régulation hormonale ne fait pas double emploi avec celle des nerfs cellulaires. A ces derniers incombent surtout les actions rapides, à la première les modifications de longue durée ou permanentes.

Le rôle physiologique de l'innervation hépatique pose trois problèmes essentiels: son degré d'intensité, les centres cérébraux qui la commandent, le rôle respectif de l'innervation sympathique et parasympathique.

Nous avons, chemin faisant, étudié la part respective de ces deux systèmes et montré que, dans l'ensemble, c'est l'action du sympathique qui est la plus évidente. Aussi allons-nous seulement reprendre les deux premiers problèmes en une vue générale.

A la question du *degré d'intensité du rôle physiologique de l'innervation hépatique*, on serait tenté de répondre par les expériences d'énervation hépatique pratiquées par de nombreux auteurs dans ces deux dernières années. Les troubles apportés au fonctionnement du foie par la suppression complète de ces nerfs représenteraient le négatif des possibilités d'action qu'ont dans l'ensemble ces nerfs.

Nous avons déjà eu à plusieurs reprises l'occasion de parler de ces expériences. Nous allons maintenant en faire une rapide synthèse. Disons d'emblée qu'un caractère commun des résultats obtenus, lorsque leur étude a été suffisamment prolongée, est que le maximum des perturbations s'est produit un mois environ après l'intervention, alors qu'au bout de deux ou trois mois le fonctionnement hépatique est redevenu à peu près normal.

GRIFFITH et FRIEDMANN, en 1926, obtinrent par énervation hépatique des signes d'ordre hémophilique. LEONE, en 1927,

explora la vitesse de guérison des blessures hépatiques et la fonction biligénique: il ne vit aucune influence de la sympathectomie de l'artère hépatique sur la première, mais des troubles légers de la seconde (passage de pigments et de sels biliaires dans les urines). CHIANELLO, dans des publications s'étageant entre 1927 et 1930, constata une chute de la glycémie après sympathectomie de l'artère hépatique et une légère élévation de celle-ci après sympathectomie de la veine porte; il vit, d'autre part, au point de vue histologique, des lésions de congestion, d'altération parenchymateuse et d'infiltration lympho-conjonctive. GAISSINSKY, en 1928, constata après énérvation hépatique une augmentation de l'excrétion biliaire de la cholestérine; nous avons dit quelles conclusions il en tira sur la pathogénie de la lithiase biliaire. CONTI, en 1930, explora la courbe d'hyperglycémie alimentaire après énérvation du foie et il vit son aplatissement. Analogues furent les constatations de DEPISCH, HASENÖHRL et SHÖNBAUER. DE FERMO étudia d'une façon très complète le fonctionnement du foie après sympathectomie hépatique. Il constata une légère diminution de la glycémie, un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie alimentaire, une légère élévation de l'indice biliaire plasmatique. Il ne vit pas de modifications notables de l'azote résiduel sanguin, de l'épreuve de l'hémoclasie digestive, ni de l'élimination de la bromo-sulfone-phthaléine. Il a noté, d'autre part, une élévation de la cholestérinémie et des altérations histologiques du foie analogues à celles décrites par CHIANELLO. En 1931, des recherches sur l'action de l'énérvation du foie furent pratiquées à la Fondation Mayo par LUNDBERG, HILL, HILLYARD et DONALD. Ils explorèrent la fonction glyco-génique, la fonction biliaire et la fonction sanguine. Contrairement à l'ensemble des autres auteurs, leurs constatations furent entièrement négatives. ESTELLA Y BERMUDEZ DE CASTRO (1932), DE TAKATS et CUTHBERT (1933) et DEMANT (1934) observèrent un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie alimentaire après énérvation du foie; de même KOMATSU (1933), dont nous avons commenté l'étude si approfondie. NAGAE (1935) étudia l'élimination biliaire: il vit, après énérvation hépatique, l'augmentation de l'excrétion de la bilirubine ou des matières colorantes introduites dans l'organisme, alors que la quantité de bile ne présentait pas de modifications. NAGAE constata, d'autre part, que l'épreuve de la crise hémoclasique

devenait positive. Enfin, DONATI et CAVAZZA (1935) observèrent, après énervation du foie, un léger abaissement de la glycémie avec aplatissement de la courbe d'hyperglycémie alimentaire, et une légère élévation de la cholestérinémie. Mais ils ne virent pas de modification nette par l'exploration du métabolisme azoté, ni de la fonction biliaire du foie, non plus que par l'épreuve de l'hémoclasie digestive. Ils étudièrent, d'autre part, les modifications histologiques et virent sensiblement les mêmes altérations que celles qu'avaient notées CHIANELLO et DE FERMO.

Si on compare ces divers résultats, on voit qu'ils sont dans l'ensemble concordants. L'énervation du foie produit un état de dysfonctionnement de l'organe, frappant à peu près toutes ses fonctions et s'exagérant pendant un mois à un mois et demi pour s'atténuer ensuite progressivement. Seuls, DEPISCH, HASENÖHRL et SCHÖNBAUER et surtout KOMATSU virent des altérations plus prolongées, durant plusieurs mois, dans le fonctionnement hépatique. A ces troubles correspondent des lésions anatomiques particulières, consistant, non seulement en troubles circulatoires, mais encore en atteintes nécrotiques cellulaires ; il s'y associe aussi une certaine hyperplasie conjonctive d'interprétation plus difficile.

Il convient de noter qu'un caractère spécial des altérations ainsi produites dans le fonctionnement hépatique est qu'elles consistent moins en une modification permanente qu'en une diminution des capacités réactionnelles de celui-ci. En particulier, alors que la glycémie demeure pratiquement normale, on note une diminution de ses variations brutales, en particulier de l'hyperglycémie alimentaire. Cette constatation s'accorde bien avec la conception générale que nous formulons sur le rôle de l'innervation hépatique : *alors que les modifications permanentes du fonctionnement cellulaire sont surtout sous la dépendance de la régulation hormonale, les nerfs du foie sont au contraire les agents des changements brusques dans le régime fonctionnel, en un mot des réflexes hépatiques.*

On peut se demander pourquoi les altérations du fonctionnement hépatique produites par l'énervation sont seulement transitoires. Fait curieux, ce côté du problème ne semble pas avoir autrement attiré l'attention des expérimentateurs. Nous ne pouvons à ce sujet formuler que des hypothèses. Il est possible que des phénomènes de régénération nerveuse se pro-

duisent au bout d'un certain temps, comme on en observe après sympathectomies pratiquées sur les artères des membres. Mais surtout, ce qu'il faut remarquer, c'est que l'innervation hépatique apparaît essentiellement comme un procédé de luxe dont dispose l'organisme pour régler le fonctionnement du foie. Les procédés qu'il possède pour cette régulation sont, en effet, multiples et complexes et il est infiniment probable qu'il doit se constituer au bout d'un certain temps des processus de suppléance fonctionnelle sinon anatomique.

Les influx nerveux qui atteignent le foie et modifient les diverses fonctions de cet organe peuvent prendre naissance en des points très divers du système nerveux : les centres de bien des réflexes élémentaires sont sans doute situés au niveau des ganglions sympathiques, ou encore dans la moelle; certains semblent se faire dans le bulbe.

Mais au-dessus d'eux il existe des *centres nerveux encéphaliques* qui président à la régulation des influx nerveux dirigeant l'activité des cellules hépatiques. Comme ces centres nerveux des fonctions hépatiques commandent des centres secondaires, sièges de réflexes plus élémentaires, comme, d'autre part, ils subissent l'influence des centres supérieurs corticaux, il est évident que leur détermination a été malaisée. Elle est d'ailleurs encore très incomplète et nous ne possédons encore sur eux que des données très fragmentaires et hypothétiques.

Nous avons dit quelles variations avait subies notre connaissance des centres nerveux de la glyco-sécrétion. Le centre bulbaire décrit par CLAUDE BERNARD n'apparut plus après les expériences de CAMUS que l'élément mineur d'une zone beaucoup plus étendue dont le tuber cinereum constituerait l'élément primordial. Les recherches de GOORMAGHTIGH et DEWULF tendraient à déposséder le tuber lui-même au profit du diencéphale. Nous avons vu, d'autre part, que les recherches de RICHTER et DUBLINEAU, de RICCITELLI et LOLLI font admettre l'existence dans la région bulbo-protubérantielle d'un véritable centre de la fonction uréogénique du foie. Pour d'autres fonctions, comme la fonction biliaire, rien de net n'a encore été démontré.

Quoi qu'il en soit, quelque incomplète que soit la connaissance de ces centres, il apparaît certain qu'il existe dans la

base du cerveau une série de centres réglant le fonctionnement hépatique. Ces centres, qui siègent en définitive au niveau des noyaux de la base, des noyaux gris centraux, sont sans doute non seulement des centres sécréteurs, mais aussi de véritables centres trophiques, comme permettent de le penser les expériences d'OBERLING et KALLO. Une telle notion, pour incomplète qu'elle soit encore, doit être prise en considération lorsqu'on envisage la pathogénie d'états pathologiques comme les syndromes hépato-striés.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

Au rôle physiologique qui est dévolu à l'innervation hépatique, il est naturel que correspondent certains syndromes pathologiques. Puisque les nerfs du foie ont sur cet organe non seulement un rôle de régulateur circulatoire, mais encore un rôle sécréteur et trophique, il est logique de prévoir qu'une atteinte de ces nerfs ou des centres qui les commandent sera capable de déterminer des troubles graves, des altérations sévères du foie. C'est l'ensemble de ces syndromes morbides qui constituera ce que nous entendons par « pathologie de l'innervation hépatique ».

Il est bien entendu, en effet, que nous éliminons du cadre de cette étude les troubles dûs à l'innervation centripète, qu'il s'agisse des phénomènes sensitifs proprement dits ou encore des répercussions que les diverses excitations des nerfs sensibles du foie peuvent avoir sur les centres nerveux ou, par voie réflexe, sur d'autres organes. Certes, le départ entre les troubles de l'innervation centripète et ceux de l'innervation centrifuge ne sera pas toujours évident : en particulier, devant un syndrome constitué par des altérations concomitantes du foie et de certains centres nerveux, même si on admet que le lien pathogénique qui relie ces deux éléments du tableau morbide est d'ordre exclusivement nerveux, il ne sera pas toujours aisé de savoir dans quel sens s'est faite la propagation du processus pathologique.

D'autre part, dans les phénomènes dus à l'innervation centrifuge, il en est qui sont d'ordre exclusivement vaso-moteur. Les phénomènes de dilatation ou de rétraction hépatique qui s'observent au cours des chocs, ou dans les états de surcharge

ou de diminution de la masse sanguine en sont un exemple. On peut dire même que le foie cardiaque constitue pour une large part un phénomène pathologique produit par l'innervation hépatique. De telles manifestations ont surtout un intérêt en pathologie circulatoire. Nous les avons déjà évoquées dans la physiologie ; on les trouve exposées, avec toutes les déductions que comporte leur connaissance précise, dans la récente thèse de FAUVERT. Nous n'y reviendrons pas.

Le domaine que nous nous proposons d'étudier étant ainsi délimité, nous le diviserons en trois parties essentielles. La première sera constituée par les syndromes hépato-striés : dans ce cadre entreront essentiellement les syndromes morbides dans lesquels l'association de phénomènes hépatiques et encéphaliques est indiscutable, mais où la filiation pathogénique sera l'élément d'interprétation difficile ; il s'agira de savoir si cette association pathologique peut être rapportée à l'innervation centrifuge du foie. A côté de ces syndromes bien connus, prendront place certains complexes cliniques moins classiques, c'est-à-dire les troubles hépatiques qu'on peut observer au cours de syndromes striés divers. La seconde partie, beaucoup moins nettement délimitée, envisagera les affections hépatiques dont on a admis plus ou moins nettement l'origine nerveuse. Enfin, la troisième partie consistera dans l'étude du rôle que peut jouer le système nerveux, et notamment le sympathique, dans la genèse de certaines hépatites. C'est à cette partie que nous apporterons notre contribution personnelle.

A. — SYNDROMES HEPATO-STRIES

L'existence de syndromes dans lesquels s'associent d'une façon constante des lésions du système strié et du foie est de connaissance relativement récente. Il s'agit de faits rarement rencontrés, d'ailleurs, mais répondant à des tableaux anatomo-cliniques bien particuliers. Malgré le nombre important de recherches qu'ils ont suscité, ces syndromes constituent encore un des chapitres les plus mystérieux de la pathologie interne.

Les syndromes hépato-striés sont dominés par la dégénérescence hépato-lenticulaire ; c'est autour d'elle qu'ont roulé

toutes les discussions pathogéniques. C'est elle que nous envisagerons d'abord, nous réservant d'étudier ensuite les autres associations hépato-striées, qui serviront surtout d'argument pour son interprétation pathogénique.

I. — LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE

Sous le nom de dégénérescence hépato-lenticulaire, HALL a réuni, en 1921, la maladie de Wilson, la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell et certains cas de dystonie lenticulaire progressive. Malgré les discussions qu'a suscitées ce groupement, il est aujourd'hui admis que ces trois affections sont extrêmement voisines et que leurs frontières sont souvent peu nettes. Du point de vue pathogénique, qui seul nous occupe, il est évident que la réunion de leur étude s'impose.

1° Historique

Avant que WILSON ait décrit l'affection qui porte son nom, certains cliniciens avaient déjà publié quelques curieuses observations qui purent rétrospectivement être incorporées dans le cadre nosologique tracé par le neurologiste anglais. Telle est l'observation de « démence choréo-athétosique avec hyperplasie nodulaire du foie » publiée par ANTON en 1895, celle de « chorée tétanoïde associée à une cirrhose nodulaire du foie » rapportée par GOWERS, en 1906.

Mais l'individualisation de l'affection fut faite en 1912 par WILSON, qui en donna, sous le nom de « dégénération lenticulaire progressive », une description clinique et anatomique, à laquelle on n'a guère apporté depuis de modifications. WILSON vit en particulier la constance de la cirrhose du foie dont il fixa les caractères anatomiques particuliers. Seule, peut-on dire, la conception pathogénique envisagée par cet auteur a été l'objet de critiques.

L'affection ainsi décrite prit très vite droit de cité et, dès 1912, le premier cas français fut publié par LHERMITTE.

En même temps que s'édifiait la connaissance de la dégénération lenticulaire progressive, un autre syndrome neuro-hépa-

tique s'individualisait, mais l'attention des auteurs qui l'étudièrent se porta plus sur l'interprétation de ses symptômes neurologiques que sur le problème posé par cette association morbide hépato-striée. En 1883, WESTPHAL décrit sous le nom de « pseudo-sclérose » une affection neurologique simulant la sclérose en plaques, mais dans laquelle il ne trouvait pas les classiques plaques de sclérose. En 1898 et 1899, STRÜMPFEL en rapportait de nouvelles observations et, pour la première fois, signalait l'association d'une cirrhose du foie. Un nouveau symptôme, la coloration verte de la cornée, était ajouté au tableau de l'affection par KAYSER, en 1902, et par FLEISCHER, en 1903. Ce dernier en 1909 reprenait la description du syndrome dont la cirrhose à grosses nodosités, cliniquement latente, constituait un des éléments. Enfin, l'individualité de l'affection était complétée, en 1912, par l'étude anatomique qu'en firent HÖSSLIN et ALZHEIMER ; on y trouvait, en particulier la description des cellules qui portent le nom de ce dernier auteur.

Les rapports existant entre la dégénération lenticulaire progressive et la pseudo-sclérose n'avaient pas échappé à certains auteurs, comme STOECKER, POLLOCK, SPIELMEYER. Mais c'est HALL, en 1921, qui établit d'une façon nette et définitive la parenté étroite qui unit la maladie de Wilson et la pseudo-sclérose. Il les réunit sous le nom de « dégénérescence hépatolenticulaire ». Il fit entrer dans le même cadre certains faits de spasme de torsion (dystonie lenticulaire progressive). THOMALLA (1918), WIMMER (1921) avaient, en effet, à l'autopsie de deux malades morts de cette dernière affection, trouvé une cirrhose à gros noyaux et n'avaient pas manqué de rapprocher ces constatations de ce qu'on observe dans la maladie de Wilson et dans la pseudo-sclérose.

Ainsi s'est édifiée la notion d'une entité morbide spéciale, la dégénérescence hépatolenticulaire. Depuis cette époque, en dehors des discussions pathogéniques sur lesquelles nous reviendrons plus spécialement, les recherches auxquelles elle a donné lieu ont surtout porté sur la description de formes cliniques spéciales, de formes de transition. Une intéressante synthèse en a été faite, en 1931, par LÜTHY. Un point a plus spécialement été étudié par les auteurs allemands, c'est la nature du pigment cornéen, dont, malgré les belles études de VOGT, de FLEISCHER, nous n'avons pas encore une interprétation certaine.

2° Schématisation anatomo-clinique

La dégénérescence hépato-lenticulaire représente l'association de deux éléments : une lésion nerveuse, frappant surtout le noyau lenticulaire ; une lésion hépatique, à type de cirrhose nodulaire. Nous allons rapidement envisager leurs caractères.

a) La lésion nerveuse

Les symptômes neurologiques constatés dans la dégénérescence hépato-lenticulaire sont essentiellement des signes moteurs. Il s'agit surtout d'une hypertonie extra-pyramidale, à laquelle s'ajoutent en proportion variable des spasmes et du tremblement.

Dans la maladie de Wilson, l'hypertonie est très marquée. C'est une contracture plastique, permanente, augmentant la consistance des muscles à la palpation, fixant les attitudes en frappant à la fois les agonistes et les antagonistes. Il s'y ajoute un tremblement d'action, de grande amplitude, et quelquefois des mouvements choréo-athétosiques. Mais ce sont surtout les spasmes qui sont l'élément caractéristique de la maladie de Wilson : ce sont des mouvements involontaires, apparaissant au moment de l'action et frappant surtout les muscles antagonistes ; ces spasmes sont souvent très marqués à la face où ils donnent au faciès un aspect grimaçant, caractéristique du wilsonien. Il s'y ajoute parfois de la dysarthrie et de la dysphagie.

Dans la pseudo-sclérose, l'hypertonie est moins marquée, les spasmes sont généralement absents. Il en résulte qu'on ne voit pas dans cette affection l'akinésie, les troubles de la démarche, l'aspect grimaçant du visage, qui sont si caractéristiques de la maladie de Wilson. C'est le tremblement qui domine la scène : là encore, c'est un tremblement d'action, rappelant celui de la sclérose en plaques et frappant surtout le segment proximal.

Deux caractères importants de la dégénérescence hépato-lenticulaire sont l'absence de signes pyramidaux et l'absence

de troubles sensitifs. Mais on y note quelquefois des perturbations vaso-motrices et surtout des troubles psychiques, consistant en un affaiblissement intellectuel, auquel s'ajoutent parfois, surtout dans la pseudo-sclérose, des bouffées délirantes.

Quant au liquide céphalo-rachidien, il est en règle normal.

A côté des troubles neurologiques proprement dits, on peut placer les troubles pigmentaires, consistant essentiellement dans l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer. Décrit dans la pseudo-sclérose, considéré un moment comme caractéristique de cette affection, cet anneau a, depuis, été fréquemment observé dans la maladie de Wilson. On ne peut donc qu'en faire un signe de dégénérescence hépato-lenticulaire, ayant seulement une certaine prédilection pour la pseudo-sclérose. Il consiste en une bande circulaire, occupant la périphérie de la cornée ; la coloration verdâtre varie du vert-brun au vert-pré ; il est en règle bilatéral. Anatomiquement le dépôt pigmentaire est situé dans la partie la plus profonde de la cornée, dans la membrane de Descemet. Longtemps considéré comme de nature argentique (FLEISCHER, RUMPEL), il a été interprété par de nouvelles recherches comme de nature cuivrique (VOGT, ROHRSCHEIDER). Des taches pigmentaires peuvent, d'autre part, atteindre des territoires cutanés variés.

A ces signes neurologiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire correspondent, au point de vue anatomique, des lésions graves du striatum. Mais elles sont, au premier abord, d'un type bien différent dans la maladie de Wilson et dans la pseudo-sclérose.

Dans la première, en effet, les lésions sont énormes, évidentes macroscopiquement. Les noyaux lenticulaires et caudés sont diminués de volume et, surtout, on constate dans le putamen et le noyau caudé des cavités anfractueuses, à contours polycycliques, au milieu desquelles des vaisseaux restent reconnaissables. Parfois les noyaux du striatum sont transformés en vastes cavités. Ce processus cavitair s'étend quelquefois sur le globus pallidus, la capsule interne et la couche optique, de même que sur la capsule externe et l'avant-mur.

Les examens histologiques montrent le caractère bien particulier de ces altérations. Il ne s'agit ni de processus inflammatoire, ni de nécrobiose consécutive à des oblitérations vas-

culaires. La paroi des cavités est faite de tissu nerveux en voie de désagrégation. Selon la description de WILSON, il n'y aurait que peu d'hyperplasie névroglique. Mais, surtout, on constate que, tandis que les vaisseaux eux-mêmes ne sont nullement altérés, l'espace péri-adventitial est élargi. On admet que l'origine de la formation des cavités est là, dans la dilatation des espaces péri-vasculaires de His et de Virchow-Robin. Signalons enfin une dégénérescence secondaire des faisceaux afférents des noyaux lenticulo-caudés.

A ce tableau anatomique, on serait tenté d'opposer celui de la pseudo-sclérose. Dans la maladie de Westphal-Strümpell, en effet, on n'aperçoit, à l'examen macroscopique aucune altération évidente. C'est l'étude histologique qui montre l'existence d'un double processus pathologique, qui a été décrit d'une façon définitive par HÖSSLIN et ALZHEIMER. Il s'agit, d'une part, d'une dégénérescence du parenchyme noble, cellules et fibres, des noyaux lenticulo-caudés. D'autre part, il existe une hyperplasie névroglique d'un type très particulier, aboutissant à la formation de cellules volumineuses, dépourvues de fibrilles névrogliques, contenant un ou plusieurs noyaux vésiculeux, bosselés, parfois bourgeonnants, les « cellules d'Alzheimer ». Ces éléments hyperplasiés ont un siège assez diffus; on les observe surtout dans les noyaux gris centraux, l'écorce cérébrale et le noyau dentelé du cervelet.

En réalité, comme l'ont montré les travaux qui ont succédé à ces premières descriptions, l'opposition n'est qu'apparente. Les lésions de la maladie de Wilson sont plus diffuses qu'on ne l'avait cru. Des phénomènes de dégénérescence cellulaire peuvent s'observer loin des noyaux lenticulo-caudés et même dans le cortex (LHERMITTE, HALL). Mais surtout, l'hyperplasie diffuse de la névroglie avec formation de cellules d'Alzheimer a été retrouvée dans la maladie de Wilson par STOECKER, par POLLOCK, par SPIELMEYER, par HALL. Il n'est plus question aujourd'hui de faire des cellules d'Alzheimer un élément de différenciation entre la pseudo-sclérose et la maladie de Wilson. L'identité du processus anatomo-pathologique des deux affections est reconnue.

Dans le cadre de la dégénérescence hépato-lenticulaire, on fait entrer, depuis HALL, certains cas, au moins, de spasme de torsion. Cliniquement, les symptômes neurologiques sont

constitués par des mouvements involontaires et des spasmes, qui frappent les membres et la colonne vertébrale. Ils n'apparaissent qu'à l'occasion d'un mouvement volontaire et, à la marche en particulier, ils aboutissent à des torsions du tronc bien particulières. Ils respectent la face et les membres céphaliques. On constate, d'autre part, des troubles du tonus musculaire, qui très exagéré dans les muscles atteints de spasmes, est au contraire diminué dans les muscles au repos.

La nature striée de l'affection, dont les descriptions premières de ZIEHEN et d'OPPENHEIM avaient été purement cliniques, fut reconnue grâce aux autopsies de THOMALLA et de WIMMER. C'est sur elles que repose l'anatomie pathologique de cette « dystonie lenticulaire progressive ». Les lésions consistent en une dégénérescence, pouvant aller jusqu'à la nécrose, des cellules et des fibres nerveuses du striatum. Dans le cas de WIMMER, il y avait, d'autre part, une hyperplasie névroglique diffuse aboutissant à la formation de cellules d'Alzheimer.

On voit combien les lésions sont semblables à celles de la maladie de Wilson et de la pseudo-sclérose et, si on se rappelle que, dans les deux autopsies que nous mentionnons, s'associait une cirrhose de type wilsonien, on ne peut être étonné que HALL n'ait pas hésité à ranger l'affection dans le cadre de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

b) La lésion hépatique

Aux lésions nerveuses, s'associent dans la dégénérescence hépato-lenticulaire des altérations hépatiques à type de cirrhose nodulaire.

Un des caractères les plus remarquables de cette cirrhose est sa latence clinique qui en fait bien souvent une trouvaille d'autopsie. Il s'en faut pourtant que ce mutisme séméiologique soit constant et, si on dépouille la littérature consacrée à l'affection, on s'aperçoit qu'il n'est guère de signe de cirrhose qui n'ait jamais été observé.

L'ascite est tout à fait exceptionnelle et HALL attribua son absence à la richesse de la vascularisation du parenchyme hépatique qui expliquerait l'absence d'hypertension portale.

Elle avait pourtant été notée par SÖDERBERGH. Elle fut retrouvée par RYSTEDT, accompagnée de circulation veineuse collatérale, par SYLLABA, par BARNES et HURST, par ROTTER. Chez un malade de LARUELLE, l'ascite fut même le premier signe et fit penser à une péritonite tuberculeuse. Enfin, récemment WILLOCX a rapporté un cas de maladie de Wilson dont l'ascite volumineuse était le signe majeur de la maladie, le seul dont se plaignait le malade. Cette observation lui fit isoler une forme portale de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

De même, l'ictère n'a été que très rarement constaté. WILSON rapporta une observation dans laquelle les phénomènes nerveux avaient été précédés, cinq ans auparavant, par un ictère bénin et passager. RYSTEDT rapporta un fait du même ordre, de même que BRÜCKNER, que BARNES et HURST. Il s'agit là de constatations exceptionnelles, ayant surtout un intérêt pathogénique.

Dans quelques cas, l'attention avait été attirée sur le foie par des douleurs de l'hypocondre droit (POLLOCK, HALL), par des troubles digestifs (BOSTROEM et OPPENHEIM). Quelquefois des hémorragies se sont produites : un malade de RYSTEDT eut ainsi neuf hématémèses, un autre de SYLLABA présenta des suffusions hémorragiques nombreuses sur ses téguments, ainsi que des saignements des gencives, un, enfin, de BARNES et HURST eut des épistaxis et des hématémèses.

Quant au volume du foie, il est ordinairement diminué, de sorte que l'organe n'est pas palpable. Il existe pourtant quelques observations dues à SÖDERBERGH, à SCHITTENHELM, à BRÜCKNER, à BARNES et HURST, à LHERMITTE et MUNCIE, dans lesquelles le foie débordait nettement le rebord costal et où la palpation le sentait gros, noduleux.

Enfin, la splénomégalie constitue également un symptôme rarement net. Dans certains cas, pourtant, comme celui de BRÜCKNER et celui de RYSTEDT, elle fut assez importante pour faire poser d'abord le diagnostic de maladie de Banti. Signalons enfin l'observation de LHERMITTE et MUNCIE, où elle fut volumineuse, mais tardive, ayant été précédée par l'hépatomégalie.

Par conséquent, si, dans la majorité des cas, l'assertion de WILSON et de HALL, d'après laquelle l'affection hépatique est latente dans la dégénérescence hépato-lenticulaire, reste exacte, il s'en faut qu'elle s'applique à l'unanimité des cas.

DE LISI, en 1929, s'élevait contre cette réputation de latence de l'hépatopathie wilsonienne. Depuis, quelques observations démonstratives ont été publiées, dans lesquelles les signes hépatiques dominent le tableau clinique. Elles ont fait décrire par LHERMITTE et MUNCIE une forme hépatique, par WILLOCKX une forme portale de la maladie. Récemment encore ABELY et GUYOT rapportaient une observation dans laquelle les signes d'insuffisance hépatique étaient intenses et prédominants.

Dans les cas où l'atteinte hépatique est muette, il est rare d'ailleurs que l'exploration des fonctions hépatiques ne montre pas quelques perturbations : glycosurie alimentaire (POLLOCK, HALL), lévulosurie provoquée (SCHITTENHELM, SYLLABA), glycosurie permanente (LHERMITTE et MUNCIE), augmentation du coefficient de Maillard (PELNAR, DE LISI), rétention du rose Bengale (CATHALA et OLIVIER), hémoclasie digestive (PELNAR).

En définitive, on peut considérer que l'atteinte hépatique peut presque toujours être mise en évidence par la clinique dans la dégénérescence hépato-lenticulaire.

D'ailleurs, si l'atteinte hépatique n'avait pu être démontrée cliniquement, l'examen anatomique en apporterait la preuve.

Quelle que soit la forme de la dégénérescence hépato-lenticulaire, on trouve en effet une cirrhose du foie qui, contrairement à l'opinion de SCHMINCKE qui pensa que rien ne la distinguait d'une cirrhose ordinaire, a des caractères bien particuliers.

Le foie, qui est ordinairement atrophié et très dur, a un aspect bien spécial, sa surface étant irrégulièrement formée de grosses nodosités. Cet aspect se retrouve sur les coupes de l'organe, où l'on constate des masses arrondies encerclées par d'épais anneaux de tissu conjonctif.

Histologiquement, les masses arrondies correspondent à des zones de parenchyme plus ou moins altéré. Les dégénérescences cellulaires souvent graisseuses s'accompagnent, en effet, d'hyperplasie parfois importante. Les zones dégénérées sont ordinairement de siège centro-lobulaire. Quant aux anneaux de sclérose, ils entourent ces amas : leur point de départ est l'espace porto-biliaire : ils sont faits de tissu conjonctif infiltré de fibroblastes.

Un point bien spécial, sur lequel HALL a insisté, est l'extrê-

me richesse de la vascularisation du parenchyme hépatique : les capillaires gorgés de globules rouges écartent les travées hépatiques.

La rate, ordinairement grosse, est le siège d'une sclérose pulpaire avancée (LHERMITTE, DE LISI).

De même, LHERMITTE, TSCHUGUNOFF ont constaté une sclérose interstitielle du pancréas ; les îlots de Langerhans sont parfois hyperplasiés.

Tel est l'aspect anatomique des organes abdominaux dans la dégénérescence hépato-lenticulaire. Il faut reconnaître qu'il donne en règle l'impression d'un processus hépatique évoluant déjà depuis une période assez longue.

3° Place nosologique

Nous avons étudié jusqu'ici les caractères anatomo-cliniques des lésions nerveuses et hépatiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Mais il est nécessaire pour préciser la place nosologique de l'affection d'envisager également les caractéristiques étiologiques et évolutives, de discuter l'interprétation qu'on peut donner aux lésions anatomiques.

Un caractère général de la dégénérescence hépato-lenticulaire est qu'elle frappe des sujets jeunes. La maladie de Wilson débute, en règle, dans l'enfance ou l'adolescence, tandis que la pseudo-sclérose survient déjà plus tardivement, apparaissant ordinairement chez un adulte jeune.

La maladie, une fois installée, a une évolution progressive, bien que des rémissions puissent s'observer. Sa durée est très variable. Il est des formes très rapides de maladie de Wilson, amenant la mort au bout de quelques mois. Mais, le plus souvent, la maladie dure quelques années. Il est même des formes prolongées, et le fait s'observe surtout dans la pseudo-sclérose, qui ont une évolution dont la durée atteint plusieurs décades.

Mais l'élément étiologique le plus important de la dégénérescence hépato-lenticulaire est son caractère familial et héréditaire. Il a été lumineusement mis en évidence par HALL, qui a constaté que l'affection obéissait aux lois mendéliennes. Il a été retrouvé par les auteurs qui ont pu faire une étude gé-

néalogique assez approfondie, comme BARNES et HURST, comme DE LISI. Bien entendu, cette transmission héréditaire de la maladie est loin de trancher son problème étiologique. Il peut s'agir seulement de la transmission d'une prédisposition, d'une vulnérabilité à l'égard de la cause inconnue de la maladie.

Quant aux recherches étiologiques faites en vue de découvrir cette cause inconnue, elles ont été dans l'ensemble complètement infructueuses. On pouvait se demander si l'atteinte hépato-striée n'était pas d'origine endocrinienne. BARKMAN nota, dans quelques cas, une hypoplasie génitale. CHASANOW, surtout, défendit l'origine endocrinienne de l'affection, en donnant à l'appui de cette conception une observation de pseudo-sclérose développée après double ovariectomie. Mais ces faits sont l'exception et rien n'autorise à admettre une telle étiologie.

En fait, c'est surtout une origine infectieuse ou toxique qu'on a cherché à mettre en évidence. La syphilis avait été invoquée par quelques auteurs, mais HALL montra qu'elle ne saurait être retenue. La possibilité d'une étiologie syphilitique de la maladie fut un moment reprise par NAYRAC, mais dans une seconde publication, devant l'examen anatomique de son cas, cet auteur abandonna lui-même cette hypothèse. Elle est aujourd'hui unanimement rejetée.

En réalité, il n'y a vraiment qu'une étiologie infectieuse qui ait été soutenue dans la dégénérescence hépato-lenticulaire, c'est l'encéphalite épidémique. L'hypothèse de l'origine encéphalitique de la maladie de Wilson et de la pseudo-sclérose a été envisagée, dès 1922, par WESTPHAL et SIOLI, puis par KLEINE. Mais c'est PÉLISSIER, en 1924, qui donna vraiment du corps à cette conception. Elle fut encore soutenue par PAPADATO, par ROSSI, par SELETZKY, par PARACHU. Malgré ces intéressantes observations, l'origine encéphalitique de la dégénérescence hépato-lenticulaire n'a pas été retenue et on considère ordinairement qu'il s'agissait de syndromes encéphalitiques ressemblant à la maladie de Wilson ou à la pseudo-sclérose, sans entrer dans le cadre de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Nous reviendrons sur ces faits anatomo-cliniques.

D'autres auteurs ont cherché dans les antécédents des malades une intoxication capable d'expliquer la maladie. Devant

les résultats des examens spectro-chimiques de l'anneau cor-néen, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un argyrisme et ont tenté d'appuyer cette hypothèse sur des dosages d'argent dans divers viscères. Mais l'enquête étiologique n'a jamais rien donné de net à ce point de vue. L'intoxication chronique par le manganèse a également été invoquée, notamment par GAYLE et surtout par CHARLES, qui ont observé chez des ouvriers en contact quotidien avec le manganèse des manifestations pathologiques qu'ils rattachèrent à la dégénérescence hépato-lenticulaire. Signalons enfin qu'INSABATO invoqua une intoxication par le thallium; cet auteur avait également envisagé l'alcoolisme comme étiologie possible.

En réalité, ces causes toxiques exogènes n'ont guère été retenues et les auteurs qui ont envisagé une origine toxique de la maladie ont surtout pensé à une action sur le système nerveux de produits toxiques endogènes que laisserait passer un foie déjà malade. Nous envisagerons ces théories à propos des rapports du foie et du système nerveux dans l'affection.

On voit, par conséquent, combien est stérile l'enquête étiologique dans la dégénérescence hépato-lenticulaire. Le seul point qui reste acquis, c'est la nature familiale de l'affection, ou plutôt, vraisemblablement, de la prédisposition à l'affection.

L'enquête étiologique étant peu concluante, on pouvait se demander si l'analyse des caractères anatomiques des lésions cérébrales et hépatiques pouvait permettre de fixer la place nosologique de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

Les lésions cérébrales de l'affection ont été diversement interprétées. Nous avons dit qu'il ne saurait être question d'une origine vasculaire. De même on ne peut guère supposer une nature infectieuse du processus : les éléments inflammatoires font totalement défaut dans cette affection, alors qu'ils restent bien reconnaissables dans des infections cérébrales très chroniques, comme certaines formes d'encéphalite épidémique.

Au contraire, certains auteurs ont vu dans les lésions nerveuses de la dégénérescence hépato-lenticulaire un trouble du développement tissulaire. HALL pensa à un manque de capacité vitale, à une « abiotrophie ». BIELSCHOWSKY, se basant sur les cellules d'Alzheimer de la pseudo-sclérose, attri-

bua aux lésions une origine nettement dysembryoplastique et il vit dans ces cellules une « prolifération blastomateuse ».

Cette conception n'a pas prévalu et on considère ordinairement que l'élément primordial de la lésion nerveuse de la maladie est une dégénérescence parenchymateuse ; celle-ci entraîne une réaction gliale génératrice d'éléments atypiques. Selon que prédominerait la dégénérescence parenchymateuse ou la prolifération névroglique, le cerveau se rapprocherait du type Wilson ou du type pseudo-sclérose. Mais la nature même de cette dégénérescence est totalement inconnue ; on ne peut formuler à son sujet que des hypothèses. Peut-être s'agit-il d'une atteinte toxique frappant des éléments constitutionnellement vulnérables.

Quant à l'analyse des caractères anatomiques des lésions hépatiques, elle n'a guère permis de préciser le cadre nosologique de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Un certain nombre d'auteurs ont pensé à une origine congénitale de la lésion hépatique, qu'il s'agisse de séquelle d'une hépatite fœtale (SCHNEIDER), ou d'un trouble de développement (MEYER). Si la plupart des auteurs admettent une origine toxique de la lésion hépatique, ils reconnaissent que l'abondance de vascularisation du foie tendrait à faire admettre un facteur prédisposant héréditaire.

En somme, l'analyse de ces diverses données est peu instructive pour la compréhension de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Ni l'enquête étiologique, ni l'analyse des caractères anatomiques ne permettent d'assigner une place nosologique précise à l'affection. Il en résulte que la pathogénie de la maladie est entièrement mystérieuse et est réduite à reposer sur des arguments indirects, bien fragiles eux aussi.

4° Pathogénie

Elucider le problème pathogénique que pose la dégénérescence hépato-lenticulaire, c'est en somme établir quels rapports lient la lésion hépatique et la lésion striée : c'est, en effet, dans l'association de ces deux sortes de lésions que réside le côté essentiellement mystérieux de l'affection. Résoudre

ce problème a été la préoccupation des auteurs qui se sont occupés de la pathogénie de la maladie. C'est lui que nous désirons surtout envisager, afin de déterminer si les lésions hépatiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire peuvent être considérés comme le résultat d'une action nerveuse exercée sur le foie par une lésion préalable des noyaux gris centraux. Dans ce cas, en effet, l'hépatite wilsonienne entrerait dans le cadre de la « pathologie de l'innervation hépatique ».

Les auteurs, qui ont envisagé le problème des relations pathogéniques unissant le foie et le cerveau dans la dégénérescence hépato-lenticulaire, se sont appuyés sur trois ordres d'arguments : des conceptions théoriques, des données cliniques, des résultats expérimentaux. Ils ont abouti à des conclusions très diverses qu'on peut classer en trois groupes : pour certains, la lésion hépatique et la lésion cérébrale seraient indépendantes et causées par un facteur commun ; pour la plupart, l'atteinte cérébrale serait secondaire à la lésion hépatique ; enfin, pour quelques-uns, c'est cette dernière qui serait la conséquence d'une altération nerveuse préalable.

Nous allons envisager sur quels arguments s'appuient ces diverses théories. Nous ne nous arrêterons guère à la théorie de l'indépendance des lésions hépatiques et nerveuses : elle a surtout été soutenue par HALL, qui vit dans toutes deux le résultat d'un processus abiotrophique. Cette conception a été depuis défendue par quelques auteurs. WELTMANN, en 1927, inclinait à l'admettre. Mais c'est surtout LÆVY qui, en 1931, la soutint à nouveau, en reprenant les arguments de HALL et en y ajoutant le fait qu'on peut observer tous les groupements possibles entre les trois éléments, cérébral, hépatique et corréen, de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

Il n'en reste pas moins que, du moins pour ce qui est des lésions cérébrales et hépatiques, l'association est la règle. D'autre part, il est difficile de concevoir pour quelles raisons cette abiotrophie frapperait seulement le foie et le corps strié. Aussi cette théorie n'a guère été retenue et la grande majorité des auteurs, qui ont envisagé le problème pathogénique de la maladie, ont admis comme évident que des rapports de causalité devaient unir les lésions du foie et celles du cerveau. Aussi n'envisagerons-nous vraiment que les deux théories qui admettent cette interdépendance.

a) Théorie de la précession des lésions hépatiques

Cette conception fut celle de WILSON. Décrivant la dégénération lenticulaire progressive, le neurologiste anglais pensa que les lésions cérébrales étaient produites par une toxine hépatique, résultat d'une atteinte préalable du foie. Bien que l'existence de l'hypothétique « toxine hépatique » ait été fortement mise en doute, c'est cette conception de la priorité des altérations hépatiques qui a rallié la majorité des suffrages. C'est vers elle qu'inclinent des auteurs comme LHERMITTE, DE LISI, qui se sont longtemps occupés de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

Un des arguments cliniques mis en avant par les défenseurs de cette théorie est que, dans certaines observations, les signes hépatiques ont semblé précéder les symptômes nerveux. Il existe, en effet, un certain nombre de cas de maladies de Wilson qui ont été précédées, quelques années auparavant, par un ictère (WILSON, RYSTEDT, BRÜCKNER, BARNES et HURST). D'autres fois, des troubles digestifs, des hémorragies ont constitué le début de l'histoire clinique. Evidemment, la notion d'un ictère passager survenu quatre ou cinq ans avant le début de la maladie n'est pas très démonstrative. Les cas n'en sont pas assez nombreux pour qu'on puisse éliminer la coïncidence. Plus impressionnants sont les cas dans lesquels des signes aussi indiscutables qu'une hépato-splénomégalie ont précédé de plusieurs mois les symptômes neurologiques. On trouve une telle constatation dans quelques rares observations : dans celle de BRÜCKNER et celle de RYSTEDT, l'hépato-splénomégalie fit faire d'abord le diagnostic de maladie de Banti : l'observation plus récente de LHERMITTE et MUNCIE permit à ces auteurs d'individualiser une forme hépatique de la maladie.

Comme le font remarquer ces derniers, il est parfois possible de faire le diagnostic de dégénérescence hépato-lenticulaire, en l'absence de tout phénomène nerveux, par la constatation de l'anneau de Kayser-Fleischer. Il existe, en effet, quelques observations dans lesquelles l'élément hépatique et l'élément cornéen sont seuls constatés, en l'absence de toute

atteinte striée. Tels sont le cas classique de VON DZIEMBOWSKI et également une observation de KRAUPA et une de BARNES et HURST. D'autres fois, l'anneau cornéen manque lui aussi et ne permet pas de faire un diagnostic de certitude. C'est alors sur des arguments héréditaires qu'on est appelé à faire le diagnostic de « maladie de Wilson abdominale », selon l'expression de KEHRER. Les observations familiales de ROTTER, de BARNES et HURST, de LHERMITTE et MUNCIE sont spécialement représentatives à cet égard : elles concernent des frères de wilsoniens atteints eux-mêmes de cirrhose hépatique d'un type analogue, mais sans symptôme ni altération anatomique nerveuse.

Il semble bien, par conséquent, que, dans certains cas, la symptomatologie de la dégénérescence hépato-lenticulaire ait d'abord été hépatique. Il semble également que certaines affections hépatiques puissent entrer dans ce cadre, bien qu'on ne trouve point de lésion du système nerveux.

A ces arguments cliniques, les partisans de l'origine hépatique ont ajouté des arguments anatomiques. Ils ont fait remarquer, en effet, que, dans beaucoup d'autopsies on ne pouvait manquer d'être frappé par le contraste entre l'aspect jeune des lésions cérébrales et celui déjà ancien des lésions hépatiques. Même dans les cas où la maladie a eu une évolution très rapide, comme dans ceux de VON DZIEMBOWSKI, de VON ECONOMO, de HOWARD et ROYCE, de TSCHUGUNOFF, on trouvait un foie parcouru par d'épaisses bandes de sclérose, dont on concevrait mal la constitution en quelques mois.

Quelle que soit la valeur d'une telle argumentation, il est certain qu'elle ne peut emporter la conviction d'une façon absolue. Rien ne prouve que la date d'apparition des symptômes neurologiques soit celle de la constitution de la lésion striée. D'autre part, il est toujours bien difficile d'affirmer l'intégrité anatomique d'un cerveau. Enfin, et l'objection est d'un poids considérable, si une lésion hépatique est capable, par les toxines qu'elle sécrète, ou plutôt celles qu'elle laisse passer, de produire une dégénérescence des cellules lenticulaires, on peut se demander pourquoi on ne trouve pas de telles lésions dans toute cirrhose, dans toute insuffisance hépatique.

On comprend, par conséquent, que divers anatomo-pathologistes aient recherché si, au cours de cirrhoses ou d'affec-

tions hépatiques apparemment sans rapport avec la dégénérescence hépato-lenticulaire, on ne pouvait mettre en évidence des modifications histologiques analogues des centres nerveux. Dans deux observations de cirrhose du foie vraisemblablement alcoolique publiées par VAN WOERKOM en 1914, de même que dans deux semblables rapportées par DEMOLE et REDALIÉ en 1922, des signes extra-pyramidaux étaient survenus d'une façon terminale. A l'autopsie, les auteurs avaient trouvé une dégénérescence cellulaire du corps strié et une prolifération névroglique. Il semble qu'on doive faire entrer de telles observations dans les formes aujourd'hui mieux connues de dégénérescence hépato-lenticulaire à début clinique hépatique. Elles ne peuvent guère être démonstratives.

Plus impressionnantes sont celles publiées en 1927 par BORBERG et par POLLAK. La malade de BORBERG était une femme atteinte de cancer du pancréas avec métastase hépatique ; quelques signes neurologiques avaient précédé sa mort et à l'autopsie on trouva une dégénérescence vacuolaire des noyaux lenticulaires, ainsi d'ailleurs que d'autres régions du cerveau. Un des malades de POLLAK avait aussi un cancer du pancréas avec métastase hépatique ; l'autopsie montra, outre quelques altérations des cellules nerveuses, des modifications importantes de la névroglie avec formation de cellules d'Alzheimer ; ces dernières, bien qu'assez diffuses, prédominaient dans le striatum. Un autre de ses malades était mort d'adéno-cancer du foie avec cirrhose, un troisième succomba de « coma hépatique » ; dans les deux cas, il trouva une modification de la névroglie avec cellules du type Alzheimer. POLLAK en conclut que les cellules d'Alzheimer étaient produites par une toxine hépatique et que les lésions cérébrales de la dégénérescence hépato-lenticulaire étaient d'origine hépatique. Il rejoignit la conclusion d'INSABATO, qui avait vu dans ces cellules le résultat d'une action hépatotoxique produite par une cirrhose, qu'il considérait, dans la maladie de Wilson, comme d'origine alcoolique.

Il existe de même des constatations dues à KIRSCHBAUM, à SPAAR, d'altérations cérébrales au cours d'atrophies jaunes aiguës du foie. Ces auteurs observèrent une dégénérescence cellulaire prédominant sur la corticalité et frappant en second lieu les noyaux gris centraux et enfin le cervelet. Il s'y associait un certain degré de prolifération névroglique.

Enfin GOLDSTEIN publia, en 1931, l'observation d'une femme qui mourut après six ans d'évolution d'une cirrhose ascitique avec grosse splénomégalie et importante circulation collatérale. Dans les derniers mois de la maladie, était apparue de la rigidité. L'autopsie montra une endo phlébite oblitérante sus-hépatique et une dégénérescence cellulaire du striatum. L'auteur pensa que ces altérations des noyaux gris centraux étaient de date récente et qu'elles avaient été produites par l'affection hépatique.

Ces observations restaient isolées. Au contraire, récemment (1933), SCHERER fit une étude anatomique systématique des cerveaux de sujets morts d'affections hépatiques caractérisées. Son étude repose sur 41 cas composés surtout de cirrhoses atrophiques du foie et d'atrophies jaunes aiguës, avec quelques cas de cancers du foie de types divers, de cirrhoses graisseuses et de cirrhoses pigmentaires. Il constata, avec une fréquence très grande (dans 90 % des cas), une altération particulière de la macroglie avec de véritables cellules d'Alzheimer et aussi diverses formes de transition. Mais, en aucun cas, il n'observa de dégénérescence cellulaire véritable des noyaux gris centraux, comme on en voit dans la maladie de Wilson. SCHERER fit une étude comparative de cerveaux de sujets normaux et, sauf au cours des premiers mois de la vie, il ne vit jamais de telles altérations de la névroglie. Il en conclut que la prolifération névroglie qui s'observe dans la dégénérescence hépato-lenticulaire est une modification réactionnelle causée par une affection hépatique dont la nature est indifférente. Analogue est la conclusion d'un travail tout récent de STADLER qui, étudiant 70 cas de maladies hépatiques diverses, trouva dans 64 % des cas, des altérations névroglieques pouvant aller jusqu'à la formation de cellules d'Alzheimer. Il est vrai que les études de VON LEHOCZKY tendent à diminuer la valeur de ces éléments cellulaires, puisque cet auteur y voit le résultat d'une perturbation du métabolisme des lipoides en rapport avec des altérations de nombreux organes.

Un autre argument en faveur de la précession hépatique dans la dégénérescence hépato-lenticulaire serait donné par l'ictère nucléaire, le « Kernikterus » des auteurs allemands. On sait que cette affection décrite par SCHMORL, en 1903, et

par BENEKE, en 1907, a fait depuis l'objet de diverses publications, presque toutes de langue germanique, dues à HART, à DE LANGE, à ZIMMERMAN et YANNET, à BURGHARD et SCHLEUSSING. Cet ictère nucléaire constitue une variété d'ictère du nouveau-né, qui s'accompagne de convulsions et de signes nerveux divers et se termine le plus souvent par la mort. A l'autopsie, on trouve une infiltration de bilirubine, accompagnée de dégénérescence, dans les cellules des noyaux lenticulaires, de la corne d'Ammon, du noyau dentelé du cervelet et des olives bulbaires. Dès la coupe du cerveau, d'ailleurs, cette imprégnation pigmentaire est manifeste : les noyaux gris centraux tranchent sur le reste du cerveau par leur coloration jaunâtre ou verdâtre.

WILSON s'appuya sur l'ictère nucléaire pour démontrer l'origine hépatique des lésions cérébrales de la dégénérescence lenticulaire progressive. Il considéra, en effet, que, puisque la bilirubine se fixe électivement sur les cellules lenticulaires, on peut admettre par analogie qu'une toxine d'origine hépatique agisse spécialement sur ces mêmes cellules. HALL attaquait ce raisonnement en faisant remarquer que l'ictère nucléaire est une affection bien spéciale qui se rapproche notablement de la dégénérescence hépato-lenticulaire et doit, sans doute, être rangée dans les maladies familiales. D'ailleurs la nature secondaire des lésions des noyaux gris centraux n'y est point prouvée. De leur observation, où les lésions cérébrales étaient spécialement intenses, puisque les cellules pyramidales de la corne d'Ammon étaient remplacées par des granulations grasses gliogènes, BURGHARD et SCHLEUSSING conclurent qu'à l'action toxique sur ces cellules, que produit l'inhibition biliaire, il faudrait sans doute ajouter des altérations congénitales préalables de ces cellules. En somme, on ne peut tirer de l'ictère nucléaire argument ni dans un sens, ni dans l'autre. Il était bon pourtant de rappeler son existence comme nouvel exemple des corrélations pathologiques hépato-striées.

Les défenseurs de la théorie de la précession hépatique dans la dégénérescence hépato-lenticulaire ont tenté d'apporter des preuves expérimentales. On peut classer en trois groupes les expériences faites dans ce but.

Certaines ont cherché à montrer que les lésions hépatiques

augmentent la perméabilité de la barrière hémoméningée. Ils pensèrent en effet que c'est grâce à cette augmentation de perméabilité que les toxiques pourraient parvenir aux centres nerveux et y produire les lésions striées. Tel est le thème des expériences qui furent faites par LEWANTOVSKY (1930). Cet auteur constata qu'après une lésion grave du foie, comme celle causée par l'intoxication phosphorée ou l'insitution d'une fistule d'Eck, une substance, comme le rouge neutre, introduite dans la circulation est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que dans le tissu cérébral. L'énervation du foie ou la section de l'artère hépatique donnent des résultats moins nets. Ces expériences de LEWANTOVSKY tendent à expliquer le mécanisme des lésions cérébrales obtenues, comme nous allons le voir, par RAPOPORT qui travaillait parallèlement à lui, sous la direction d'ALPERN.

Mais les tentatives les plus nombreuses ont tendu à produire directement des altérations cérébrales en lésant le foie. C'est ainsi que KIRSCHBAUM provoqua chez le chien des altérations du foie au moyen de la ligature de l'artère hépatique ou du canal cholédoque, au moyen de fistule d'Eck, ou encore à l'aide de l'intoxication par le phosphore ou la guanidine. Il trouva, outre les lésions hépatiques, des dégénérescences parenchymateuses diffuses du système nerveux central, à prédominance d'ailleurs corticale, ainsi qu'une prolifération névroglique et que des lésions péri-vasculaires. WILLEMI obtint des résultats analogues en cautérisant le foie de cobayes, en liant l'artère hépatique à des lapins ; mais il trouva une prédominance des lésions sur les noyaux gris centraux. MAHAIM produisit de graves lésions hépatiques chez des chiens au moyen d'injections d'alcool à 50° dans les voies biliaires ; à l'examen des centres nerveux, il trouva de fortes lésions dégénératives surtout marquées sur le noyau caudé et le thalamus ; les chiens de contrôle, ayant eu la même dose d'alcool par une autre voie, ne présentaient nullement de telles lésions. Analogues sont, dans l'ensemble, les résultats obtenus par SILBERSTEIN au moyen de fistule d'Eck. Au contraire, E.-W. HURST et P.-E. HURST réalisèrent des lésions hépatiques plus ou moins prolongées au moyen de manganèse, de chloroforme, de phénylhydrazine, sans provoquer jamais de lésions cérébrales.

La question a été reprise en 1930 par RAPOPORT dans un

important travail. Chez des chiens ayant subi une énérvation du foie, il constata des phénomènes de dégénérescence parenchymateuse des cellules de l'écorce et, à un degré moins marqué, de celles des noyaux gris centraux ; il vit d'autre part un élargissement de l'espace péri-vasculaire et un gonflement des éléments de la barrière hémoméningée. Les constatations furent tout à fait analogues chez des chiens ayant subi une fistule d'Eck. Chez ceux ayant eu une section des pneumogastriques au-dessous du diaphragme ou une ligature de l'artère hépatique, elles étaient de même type, mais moins marquées. Enfin les chiens ayant subi une intoxication phosphorée présentaient une infiltration graisseuse des cellules parenchymateuses et des éléments de la barrière hémoméningée. RAPOPORT et LEWANTOVSKY conclurent de leurs expériences que la barrière hémoméningée est électivement atteinte dans les lésions du foie et que c'est l'augmentation de la perméabilité de cette barrière qui détermine les lésions cérébrales secondaires. Ils conclurent, d'autre part, à l'absence de spécificité de la lésion hépatique, puisque des altérations du foie de nature très diverse produisaient sensiblement les mêmes résultats.

Enfin, dans un troisième groupe d'expériences, on a tenté de réaliser les lésions cérébrales de la maladie de Wilson à l'aide de la guanidine. Amorcées par FUCHS, ces recherches ont été surtout poursuivies par POLLAK ; cet auteur déclara avoir ainsi reproduit le tableau anatomique cérébral de la maladie. Pour lui, les lésions cérébrales wilsoniennes seraient dues à des produits intermédiaires du métabolisme des protéines, tels que la guanidine, que le foie insuffisant laisserait passer. Ces constatations ont été retrouvées avec plus ou moins de netteté, par FRANK, par KIRSCHBAUM, par E.-W. HURST et P.-E. HURST. Mais, contrairement à ce qu'avait pensé d'abord POLLAK, il s'agit de lésions nerveuses très diffuses, qui n'ont sans doute aucun rapport avec la dégénérescence hépatolenticulaire.

En terminant cet exposé des arguments qui militent en faveur d'une précession hépatique dans la dégénérescence hépatolenticulaire, nous ne pouvons pas dire un mot des travaux faits par plusieurs cliniciens français, dans ces dernières années, concernant le retentissement nerveux des af-

fections hépatiques. Ils ont appuyé la vieille notion de « mélancolie » sur des bases précises. L'action toxique des rétentions biliaires sur les centres nerveux, démontrée expérimentalement par CRANDALL et WEILL, a été précisée en clinique par BADONNEL, par CHIRAY et ZITZERMANN, par BARUK, BRIAND, CAMUS et CORNU. L'existence d'un véritable état d'intoxication cérébro-méningée a été mise en évidence par FIESSINGER, et, comme l'ont montré FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN, de même que CLAUDE, BARUK et OLIVIER, une intoxication par les polypeptides facilitée par l'augmentation de perméabilité de la barrière hémoméningée semble y jouer un rôle majeur.

La réunion de cette argumentation est impressionnante et on comprend qu'elle ait emporté la conviction de bien des neurologistes qui se sont spécialement occupés de la dégénérescence hépato-lenticulaire, comme BARNES et HURST, comme DE LISI, comme LHERMITTE. Elle n'est pourtant pas à l'abri de toute critique et presque à chacun des arguments que nous avons exposés on peut opposer des faits de sens contraire. Aussi allons-nous maintenant envisager quels sont les faits qui sont en faveur de la conception inverse.

b) Théorie de la précession des lésions nerveuses

Il s'en faut qu'en faveur de cette théorie ait été accumulé un aussi important faisceau d'arguments qu'en faveur de la précédente.

C'est BOENHEIM, en 1921, qui a, le premier, émis l'hypothèse que les lésions hépatiques pourraient être la conséquence des lésions nerveuses. Il fit remarquer que de nombreux travaux avaient établi la subordination des troubles hépatiques aux centres nerveux du troisième ventricule et de la région hypothalamique. Il pensa que la portion végétative du système extra-pyramidal devait régler non seulement le fonctionnement, mais encore le trophisme des organes qui interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone. Mais BOENHEIM n'apporta à sa conception aucune preuve clinique ni anatomique.

Bien qu'il semble avoir ignoré les conceptions de l'auteur allemand, NAYRAC développa, en 1924, une argumentation analogue. Il s'appuya sur les travaux de CAMUS et ROUSSY qui avaient démontré le rôle des noyaux infundibulo-tubériens dans divers métabolismes, en particulier dans celui des graisses et des hydrates de carbone. Il en conclut qu'il est probable, sinon certain, que les relations fonctionnelles de ces centres avec le foie, agent capital de ces métabolismes, sont étroites. « Aussi, dit-il, on peut se demander si la dystrophie hépatique wilsonienne n'est pas sous la dépendance de lésions tubériennes. Par des poussées congestives successives s'accompagnant de dégénérescences parenchymateuses, on conçoit assez bien que puissent se constituer l'atrophie hépatique et cette cirrhose si vasculaire qui reste encore énigmatique dans les deux premières hypothèses ».

NAYRAC apportait un argument anatomique. Contrairement à ce qu'on note souvent à l'autopsie des wilsoniens, le foie de sa malade était le siège de lésions jeunes. La lésion essentielle consistait en une énorme infiltration sanguine du parenchyme hépatique, alors que la réaction conjonctive était des plus minimales. Quant aux cellules hépatiques, elles étaient le siège d'une importante dégénérescence graisseuse et lipoïde. Au point de vue nerveux, à côté de lésions d'allure ancienne, excavées, du noyau lenticulaire et de l'avant-mur, il notait des lésions d'aspect plus jeune du tuber cinereum. NAYRAC vit dans cette dissociation la cause possible de la jeunesse de l'atteinte hépatique dans son cas. Il émit l'hypothèse que dans les observations où les lésions hépatiques paraissent antérieures aux lésions striées, il y aurait peut-être des lésions plus anciennes des noyaux infundibulo-tubériens.

Enfin, récemment, CURSCHMANN, s'appuyant, lui aussi, sur les travaux des physiologistes qui avaient situé dans les noyaux basilaires les centres de diverses fonctions hépatiques a envisagé de nouveau l'hypothèse de l'origine cérébrale de l'hépatite wilsonienne.

De même RICKER, comparant la dégénérescence hépatolenticulaire aux troubles circulatoires hépatiques déterminés par des lésions cérébrales, a pensé que le foie wilsonien pouvait être la conséquence de troubles vaso-moteurs produits par des altérations striées préalables.

Si les lésions cérébrales précèdent, dans la dégénérescence hépato-lenticulaire, l'altération hépatique, il doit exister des formes purement nerveuses de la maladie.

Cette hypothèse a été soutenue, en 1921, par WIMMER. La malade sur laquelle il appuyait cette conception avait présenté des troubles de la marche, une agitation motrice involontaire, des troubles de la parole et des troubles psychiques, enfin un certain degré de rigidité, sans signes pyramidaux, et une légère coloration jaunâtre de la cornée. Devant ces signes, chez cette malade âgée de 20 ans, WIMMER fit le diagnostic de pseudo-sclérose. Les constatations anatomiques qu'il fit dans le cerveau (dégénérescence diffuse des cellules ganglionnaires et prolifération particulière de la névroglie avec noyaux vésiculeux d'Alzheimer et cellules géantes) confirmèrent le diagnostic. Mais il eut la surprise de trouver un foie normal, en dehors d'une légère congestion.

WIMMER fit donc chez sa malade le diagnostic de pseudo-sclérose sans affection hépatique. Il rapprocha son observation de celle d'une malade autopsiée par SPIELMEYER (1920) et dont l'histoire clinique fut rapportée par STERTZ. Chez cette malade, à l'autopsie de laquelle on ne trouva aucune lésion hépatique, les auteurs avaient fait, avec réserves, le diagnostic de maladie de Wilson ou de pseudo-sclérose. Mais, en 1926, revenant sur ce cas, à l'occasion de l'autopsie de la sœur de la malade, SPIELMEYER aboutit, chez les deux sœurs, au diagnostic de chorée de Huntington.

Enfin, en 1929, PINES pensa avoir observé un cas de maladie de Wilson purement cérébrale chez une malade de 16 ans, qui avait présenté de la raideur et des mouvements involontaires et chez qui il trouva, à l'autopsie, une dégénérescence spongieuse prédominant sur le putamen, sans aucune lésion hépatique.

On voit que l'existence de formes extra-hépatiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire repose, en somme, sur des bases très fragiles.

La démonstration expérimentale de l'origine nerveuse des lésions hépatiques dans la dégénérescence hépato-lenticulaire a été tentée, en 1929, par OBERLING et KALLO. Ces auteurs ont pratiqué chez 29 animaux (chiens, lapins, cobayes chats) la thermo-cautérisation des noyaux gris centraux. Leurs ani-

maux sont morts dans les 15 jours qui suivirent l'opération. A l'autopsie, ils trouvèrent d'une façon constante des lésions du foie, consistant essentiellement en une intense congestion. A l'engorgement sanguin des capillaires, surtout centrolobulaires, s'ajoutait une dilatation des espaces lymphatiques périlobulaires. Il s'y associait, dans plusieurs cas, des lésions cellulaires nettes (infiltration graisseuse et atrophie des cellules centro-lobulaires) et une érythrophagie intense des cellules de Kupffer. OBERLING et KALLO démontrèrent donc qu'une lésion des noyaux gris centraux pouvait produire des troubles circulatoires graves du foie et même des altérations parenchymateuses de l'organe. Ils émisent l'hypothèse qu'un processus de cet ordre pourrait créer la cirrhose wilsonienne.

En même temps que ces expériences, des recherches étaient faites par FROMENT, RAVAUULT et DECHAUME pour démontrer, d'une façon plus indirecte, la nature seconde du foie wilsonien. Ces auteurs montrèrent tout d'abord que l'hypertonie extra-pyramidale est génératrice de fatigue musculaire. Ils en déduisirent que les atteintes striées, telles que les lésions lenticulaires de la dégénérescence hépato-lenticulaire, et aussi d'autres comme celles de la maladie de Parkinson, pouvaient, par la fatigue qu'elles produisent, créer des lésions secondes : certaines d'entre elles seraient hépatiques. Pour démontrer l'existence de lésions secondes hépatiques dues à la fatigue, ils soumirent des souris au supplice de la roue dans une cage cylindrique animée de rotation. Au bout d'une telle séance, les souris présentaient une légère chondriolyse périportale du foie avec quelques suffusions hémorragiques. Après plusieurs séances quotidiennes, les lésions hépatiques étaient plus nettes : la chondriolyse était plus accentuée et il s'y ajoutait des exsudats leucocytaires périportaux. A l'appui de leurs expériences, ces auteurs citaient les cirrhoses obtenues par BOIX avec un mélange d'acide lactique et d'alcool, celles réalisées par NOEL avec de l'acide lactique seul.

On voit que la théorie de la précession nerveuse dans la dégénérescence hépato-lenticulaire repose, elle aussi, sur un certain nombre d'arguments. Lorsqu'une maladie comme celle-ci associe des lésions du foie et des noyaux gris centraux, il est impossible de ne pas tenir compte du fait que des noyaux gris centraux constituent le centre fonctionnel

et trophique essentiel du foie. Notre étude physiologique de l'innervation hépatique est là pour démontrer l'importance de ce rôle.

Certes, nous n'avons pas la prétention de trancher le problème pathogénique de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Mais nous croyons toutefois que *la mise en parallèle de ce syndrome anatomo-clinique et de l'étude physiologique du rôle exercé par le système nerveux sur le foie permet de considérer comme possible, sinon probable, que cette affection entre dans le cadre de la « pathologie de l'innervation hépatique ».*

Un nouvel argument en faveur de cette conception est d'ailleurs fourni par l'étude des lésions hépatiques produites par des lésions striées d'une autre nature.

II. — LESIONS HEPATIQUES OBSERVEES AU COURS DE SYNDROMES STRIES DIVERS

Un argument de valeur considérable en faveur de la précession des lésions cérébrales dans la dégénérescence hépato-lenticulaire est donné par l'existence possible, au cours de syndromes striés les plus divers, de lésions hépatiques rappelant plus ou moins le foie wilsonien. Comme, dans certains de ces cas, l'étiologie est bien spéciale, éliminant d'une façon certaine l'intervention de toute toxine d'origine hépatique ou intestinale, la nature seconde des lésions hépatiques y est extrêmement probable. Il resterait seulement à discuter l'indépendance des lésions nerveuses et hépatiques qui seraient toutes deux causées par un même agent commun.

Une mention spéciale doit d'abord être faite des lésions hépatiques quelquefois observées au cours des chorées chroniques. En 1923, URECHIA et RUSDEA publièrent une observation de chorée de Huntington, chez un sujet de 55 ans, chez lequel, outre les lésions nerveuses prédominant sur le striatum, ils trouvèrent un foie diminué de volume, mais congestionné et atteint de dégénérescence graisseuse sans sclérose. En 1926, SCHALTENBRAND rapporta l'observation d'une malade de 59 ans, atteinte de chorée chronique. L'autopsie montra, outre des

lésions de dégénérescence striée avec formations lacunaires et une notable prolifération névroglie, une cirrhose du foie de type Laënnec. Les signes neurologiques avaient été précédés par des symptômes hépatiques (ictère, douleurs). SCHALTENBRAND hésita sur la place nosologique de son observation et discuta la possibilité d'une forme tardive de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Enfin, en 1927, BABONNEIX et WIDIEZ publièrent l'observation d'une femme de 59 ans, atteinte de chorée chronique et morte d'une pneumonie intercurrente. A l'autopsie, on trouva des lacunes de désintégration du noyau lenticulaire et, à un degré moindre, du noyau caudé ainsi qu'une importante réaction névroglie. Les auteurs eurent la surprise de trouver une cirrhose cardio-graisseuse avec un noyau d'hyperplasie adénomateuse.

Si intéressants que soient de tels faits, ils ne peuvent guère servir d'argument pour une théorie pathogénique. Certes, ils font se demander si une lésion striée ne peut s'accompagner d'atteinte hépatique secondaire. Mais ils peuvent également faire faire la supposition inverse. Enfin, ils posent la question des frontières de la dégénérescence hépato-lenticulaire, dans laquelle ces observations doivent peut-être entrer.

Beaucoup plus intéressantes sont les recherches qui ont été poursuivies sur l'existence de lésions hépatiques au cours de la maladie de Parkinson et de syndromes neurologiques voisins, telles que les différentes formes d'encéphalite épidémique chronique.

Il est tout à fait exceptionnel d'observer au cours de ces affections des symptômes cliniques traduisant l'atteinte hépatique. Pourtant, au cours de l'examen systématique de l'état du foie dans les syndromes parkinsoniens, OTTONELLO trouva l'augmentation de volume de cet organe dans 15 cas de maladie de Parkinson. Enfin PEDRINONI observa une fois une diminution de volume du foie et, dans un autre cas, de l'ascite. De telles observations, si on les compare au nombre considérable des cas de syndromes post-encéphalitiques, sont trop isolées pour qu'on puisse exclure la simple coïncidence. Elles permettent pourtant de supposer que, dans des cas exceptionnels, la lésion striée de l'encéphalite puisse donner naissance à une hépatite qui se révèle cliniquement.

Devant la carence habituelle des symptômes cliniques, un

grand nombre d'auteurs ont systématiquement exploré le fonctionnement hépatique au cours des états parkinsoniens. C'est STAHL, semble-t-il, qui inaugura ces recherches en 1922. Il pratiqua, au cours de divers syndromes striés, l'épreuve hémoclasique de Widal. Dans un certain nombre de cas il la trouva positive, mais cet auteur émit des doutes sur la valeur de cette épreuve.

Déjà plus important est le travail de MEYER-BISCH et STERN (1923) qui étudièrent 11 cas d'encéphalite chronique. Ils trouvèrent toujours de l'urobilinurie et quelquefois de la glycosurie, ainsi qu'une augmentation de l'élimination du soufre neutre. Enfin, dans 5 cas sur 6, ils constatèrent de la lévulosurie provoquée et, au cours de cette épreuve, une hyperglycémie pathologique. Ces auteurs conclurent que l'atteinte hépatique est à peu près constante dans l'encéphalite chronique et ils considérèrent que ces troubles du foie sont sous la dépendance de la lésion nerveuse.

OTTONELLO (1924) étudia 15 sujets. De l'étude biologique qu'il fit de leur fonctionnement hépatique, relevons qu'il trouva de l'urobilinurie dans 6 cas, de la glycosurie dans 1, une diminution du coefficient azoturique chez tous, une augmentation de l'azote ammoniacal et de l'azote aminé dans 7, une augmentation du soufre neutre dans 4, une glycosurie alimentaire dans 5, l'épreuve hémoclasique positive dans 9. Ces résultats furent confirmés par PEDRINONI (1925) qui, sur 16 cas, trouva de l'urobilinurie dans 11, de l'indicanurie dans tous, de même que la positivité de la crise hémoclasique et la diminution de l'azote uréique.

O'FLYNN et CRITCHLEY (1925) furent moins affirmatifs dans leurs conclusions. Ils ne trouvèrent jamais de pigments ni de sels biliaires dans les urines; la réaction d'Hymans van den Bergh fut toujours négative, de même que l'épreuve de l'acide glycuronique; seule la lévulosurie provoquée fut pathologique. Aussi ces auteurs pensèrent-ils que la lésion cérébrale de l'encéphalite produit des altérations du métabolisme général plutôt que des troubles hépatiques proprement dits.

Leurs conclusions furent analogues à celles de RUNGE et HAGEMANN (1924) qui, étudiant par diverses épreuves le fonctionnement hépatique de 20 cas d'encéphalite chronique et de 6 cas d'autres syndromes striés, n'observèrent que des signes discutables et dissociés de dysfonctionnement hépatique. En-

core moins nets sont les résultats de SCHOENEMANN (1926), qui ne put mettre en évidence d'altération certaine de la fonction hépatique, et de même ceux d'OHMORI (1927).

La question fut reprise par SCHARGORODSKY et SCHEIMANN (1927-28) qui firent une étude très complète du fonctionnement hépatique dans l'encéphalite chronique. Ils constatèrent d'une façon très fréquente des troubles importants du métabolisme hydro-carboné, qu'ils attribuèrent d'ailleurs pour une part à des modifications de la nutrition cellulaire. Ils constatèrent aussi des modifications du métabolisme azoté, un retard de l'élimination biliaire de l'indigo-carmin et une élévation du taux de bilirubine du sérum. Ils conclurent à une altération presque constante du fonctionnement hépatique chez les sujets atteints d'encéphalite chronique.

Tout à fait semblables furent les constatations d'OUTEIRINO, ELEIZEGUI et JASO et celles de VON JOO.

HESS et GOLDSTEIN (1926-1931) observèrent chez les parkinsoniens des perturbations à peu près constantes du système nerveux végétatif et dans quelques cas des altérations du fonctionnement hépatique qu'ils considèrent comme la conséquence de ces perturbations.

Enfin, HANG (1934), étudiant systématiquement le fonctionnement du foie chez de nombreux malades atteints d'affections nerveuses ayant frappé le corps strié, observa dans de nombreux cas des perturbations importantes, notamment des troubles graves de l'épreuve de la galactosurie provoquée. Il interpréta ces troubles comme le résultat de l'atteinte des centres métaboliques.

D'autre part, aux autopsies de parkinsoniens ou de sujets morts de syndromes striés analogues, certains auteurs ont eu la surprise de trouver des lésions hépatiques. Quelquefois, il s'agissait de lésions manifestes, de cirrhoses rappelant plus ou moins le foie wilsonien, d'autrefois de fines lésions décelées microscopiquement.

Comme exemple de cirrhose manifeste on peut citer une observation de ROSSI, celle de PIERANTONI et celle de BALO. Mais il est évident que le diagnostic dans ces cas exceptionnels est très délicat à porter. De tels faits sont voisins des observations de « wilsonisme encéphalitique » que nous avons déjà signalé.

Au contraire, à l'autopsie des sujets chez lesquels il ne pou-

vait être question de supposer une dégénérescence hépato-lenticulaire, certains auteurs ont pu déceler des lésions du foie.

BUSCAINO (1922) trouva chez deux sujets jeunes morts d'encéphalite chronique des lésions dégénératives des cellules hépatiques et une prolifération du tissu conjonctif. Analogues sont deux observations de RIZZO (1924). Une dégénérescence graisseuse du foie fut observée par HARRIS (1922), par D'ALESSANDRO (1924). Enfin O'FLYNN et CRITCHLEY (1925) constatèrent chez deux parkinsoniens une augmentation du tissu conjonctif hépatique avec une légère surcharge graisseuse des cellules. MATSUMARA a récemment (1933) repris ce problème et il constata dans 4 cas de parkinsonisme post-encéphalitique une importante congestion hépatique, mais, dit-il, rien qui puisse rappeler la maladie de Wilson.

On voit en somme que si bien des recherches ont été poursuivies dans le but de mettre en évidence des lésions hépatiques dans les divers syndromes striés, il reste bien difficile de se faire sur cette question une opinion définitive.

Ce qui paraît indiscutable c'est que *dans un certain nombre de cas, surtout semble-t-il dans le parkinsonisme post-encéphalitique, une atteinte hépatique plus ou moins marquée peut être extériorisée*. Mais il n'est pas moins vrai que dans beaucoup de cas, également, le foie semble être entièrement normal.

D'autre part, la valeur même des lésions hépatiques peut être discutée. Même si on écarte la possibilité d'une coïncidence, on peut supposer que le virus de l'encéphalite a atteint le foie en même temps que d'autres organes.

Toutefois, quelle que soit la valeur de ces objections, nous considérons qu'il est tentant de faire de ces modifications du foie la conséquence de la lésion cérébrale. Lorsqu'on constate au cours de l'encéphalite chronique une perturbation du métabolisme général, nul ne se refuse à admettre que ce trouble soit la conséquence de l'atteinte des noyaux végétatifs. Nous ne concevons pas qu'on raisonne différemment lorsqu'on constate une altération hépatique, soit biologique, soit anatomique. Il nous paraît par conséquent naturel de la rattacher aux lésions des noyaux gris centraux. Et, du moment qu'on admet un tel raisonnement, il devient, croyons-nous, bien difficile de refuser de l'appliquer à la dégénérescence hépato-lenticulaire.

III. — CONCLUSION

L'étude que nous venons de faire des syndromes hépatostriés met en lumière les corrélations pathologiques qui existent entre le système strié et le foie.

Ces faits cliniques font se demander si une lésion striée est capable par elle-même de constituer une lésion hépatique secondaire. Nous sommes obligés de convenir qu'en l'état actuel des choses cette conception n'est pas démontrée. Nous avons dit en effet que bien des auteurs ont supposé un mécanisme inverse, une action sur le système strié d'une lésion hépatique primitive.

Pourtant, il est impossible de ne pas faire un parallèle entre ces données de la clinique et celle que nous a enseignées la physiologie. Cette dernière nous a montré, en effet, que les diverses fonctions du foie sont sous la dépendance de centres basilaires. Leur localisation exacte est encore soumise à des discussions, mais, d'une façon générale, on peut considérer qu'ils siègent, sinon dans les noyaux gris centraux, du moins à leur voisinage. Par ailleurs, un nombre plus réduit d'expériences montrent que ces centres ont plus qu'un rôle sécréteur; ils ont une véritable action trophique sur la cellule hépatique, puisque *des lésions expérimentales de ces centres ou des nerfs qui transmettent leurs influx jusqu'au foie peuvent déterminer des lésions dégénératrices de ces cellules.*

Dès lors, il est tentant de raisonner par analogie et d'admettre que les lésions hépatiques des syndromes hépatostriés sont l'équivalent clinique de ces constatations expérimentales. La cirrhose de la dégénérescence hépato-lenticulaire et les lésions hépatiques de l'encéphalite chronique seraient alors déterminées par l'atteinte striée primitive. Peut-être d'ailleurs n'est-ce pas la lésion striée elle-même qui est responsable, mais les altérations concomitantes des noyaux de la base, et, en particulier, ceux du diencéphale et du tuber.

Telle est, pensons-nous, l'interprétation qu'il faut donner de ces faits. Elle a le mérite d'être incontestablement logique et de s'intégrer au milieu des notions incontestées sur l'action des centres basilaires sur le foie. Mais il va sans dire que nous ne désirons pas aller par un simple raisonnement théorique à l'encontre des opinions de neurologistes éminents. Nous

ferons seulement remarquer que nos travaux personnels sur le rôle du sympathique dans la genèse de certaines hépatites apportent un argument indirect important en faveur de la conception que nous défendons.

B. — SYNDROMES HEPATIQUES DIVERS D'ORIGINE NERVEUSE

Il peut paraître étrange que les syndromes hépatiques d'origine neuro-végétative occupent une si petite place en pathologie. Ce n'est guère qu'en matière d'affections des voies biliaires que l'existence de troubles fonctionnels d'origine nerveuse est nettement reconnue. Au contraire, pour ce qui est du parenchyme hépatique lui-même, l'organicité des syndromes morbides a prévalu comme un dogme à peu près absolu. Une intervention nerveuse n'est admise, assez confusément d'ailleurs, qu'à propos des associations pathologiques viscérales, des corrélations neuro-végétatives hormonales et digestives, appartenant au domaine forcément un peu flou des sympathoses. Mais il s'agit dans ces cas de conceptions assez vagues et il est impossible d'y voir une démonstration de l'action de l'innervation hépatique sur la pathologie du foie.

Nous n'envisagerons pas ici la question des glycosuries nerveuses. L'innervation hépatique joue un rôle certain dans leur production, mais nous avons déjà trop insisté sur leur mécanisme pour devoir y revenir. Nous devons toutefois rappeler leur importance clinique. D'autre part, en dehors des glycosuries nerveuses proprement dites, on connaît le rôle joué dans l'évolution du diabète par les facteurs nerveux, psychiques notamment; une partie au moins de ces influences s'exerce sur la fonction glycogénique du foie.

Ajoutons enfin qu'ayant observé un certain nombre de cas d'acétonurie au cours de lésions encéphaliques graves, Bix a émis l'hypothèse d'un centre cérébral de l'acétonurie qui agirait en grande partie par l'intermédiaire de l'innervation hépatique.

Il est au contraire un point sur lequel nous croyons pouvoir attirer l'attention: c'est celui de l'ictère émotif. On sait avec

quelles réserves est envisagée aujourd'hui cette entité nosologique, dont on peut trouver dans MORGAGNI une première description et qui a été nettement individualisée par POTAIN. Les pathogénies autrefois invoquées, comme le spasme du cholédoque, sont aujourd'hui unanimement repoussées: lorsque la vérification a pu être faite, les voies biliaires ont été trouvées vides de bile. On ne saurait non plus retenir la pénétration des germes dans le cholédoque admise par FÉRÉ. FRANÇOIS-FRANCK avait émis une hypothèse ingénieuse pour expliquer l'ictère émotif: l'excitation nerveuse provoquerait une augmentation tensionnelle dans les canalicules biliaires en même temps qu'un abaissement de la tension des capillaires sanguins intrahépatiques: il en résulterait le passage osmotique de la bile dans le torrent circulatoire. Une telle interprétation paraît bien subtile et il est infiniment plus logique d'admettre une perturbation fonctionnelle d'origine nerveuse de la cellule hépatique.

La question a été récemment reprise par MARCHIAFAVA qui a publié deux cas d'ictère mortel qu'il considéra comme étant d'origine émotive; l'auteur italien conclut à une action nerveuse directe sur la sécrétion hépatique. Les conceptions de MARCHIAFAVA ont été entièrement adoptées par CIMINATA qui admit, lui aussi, qu'il pouvait y avoir un ictère grave émotif. CIMINATA alla même plus loin et considéra qu'un facteur nerveux pouvait jouer un rôle important dans l'ictère grave. Il en tira des conclusions pratiques et déclara qu'un tel ictère devait être opéré. CIMINATA rapporta un heureux résultat ainsi obtenu et donna, comme explication probable de l'action favorable de l'intervention, l'excitation des nerfs du pédicule hépatique par le traumatisme opératoire. Il admit, comme MARCHIAFAVA, que l'action nerveuse se faisait essentiellement d'une façon directe sur la fonction sécrétrice du foie.

De telles conclusions peuvent paraître aventureuses. Il faut toutefois prendre en considération combien le problème des ictères est mystérieux, combien les théories proposées jusqu'ici sont peu satisfaisantes. Celle du catarrhe cholédocien est aujourd'hui détrônée. Mais peut-on dire que celle de l'ictère considéré comme le résultat d'une lésion de la cellule hépatique soit si satisfaisante pour l'esprit ? A-t-on proposé la moindre interprétation valable du contraste entre la légèreté des lésions hépatiques observées au cours d'un ictère et les altérations considérables trouvées chez des sujets qui n'ont jamais eu la

moindre jaunisse? Devant de telles incertitudes, on n'a le droit d'écarter de parti pris aucune hypothèse nouvelle. Pour notre part, nous reconnaissons qu'il s'agit d'une simple suggestion pathogénique et les recherches expérimentales que nous avons entreprises pour la vérifier n'ont abouti à aucun résultat; jamais nous n'avons pu reproduire d'ictère en agissant sur le sympathique. Nous considérons donc que le problème de l'ictère reste encore entouré de beaucoup d'incertitudes, mais qu'il est possible, sinon probable, que le système nerveux joue un rôle au moins dans certains ictères.

En somme, il existe peu de documents cliniques en faveur de l'existence de perturbations hépatiques d'origine sympathique. On ne trouve dans la littérature que quelques hypothèses, pour la plupart gratuites et dépourvues de toute base un peu solide. Il nous est impossible d'en faire état dans notre étude critique.

Mais récemment quelques recherches expérimentales ont été effectuées en vue de déterminer le rôle joué par le système neuro-végétatif dans les hépatites. C'est elles que nous allons maintenant envisager.

C. — RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS LA PATHOGENESE DES HEPATITES

Nous avons vu que l'innervation hépatique a sur le foie non seulement un rôle fonctionnel mais aussi une action trophique. Si l'on admet cette dernière action au point de vue physiologique, il doit en résulter un corollaire pathologique: c'est l'existence de lésions organiques du foie d'origine nerveuse. Or, à l'appui d'une telle conception, il n'existe guère que les lésions hépatiques observées dans les syndromes hépato-striés; du moins, les considèrent ainsi les partisans de la précession nerveuse. On ne peut que s'étonner de voir l'hépatite wilsonienne constituer un chapitre si spécial de la pathologie hépatique. Pourquoi, si une lésion striée peut créer une cirrhose du foie, d'autres lésions nerveuses ne pourraient-elles donner naissance à des altérations organiques de cet organe? Pourquoi surtout, dans la genèse des lésions hépatiques, des hépatites,

ne faudrait-il pas faire jouer un rôle au système nerveux? C'est ce problème que nous posons, c'est à lui que nous nous proposons de donner une solution expérimentale.

Dans cette voie nous n'avons eu que peu de devanciers. La conception pathogénique unanimement adoptée en matière d'hépatites est celle d'une atteinte directe de la cellule hépatique par l'agent agressif. Les discussions n'ont guère porté que sur le rôle relatif de l'atteinte de la cellule hépatique elle-même et de celle du système kupfférien, sur la part jouée par la réaction épithéliale et la réaction mésenchymateuse et sur l'importance des altérations que pouvaient provoquer les phénomènes mécaniques de stase sanguine ou biliaire. Ce n'est qu'avec les notions plus récentes d'inflammation hyperergique et d'hépatite par intolérance qu'on a été amené à envisager la question sous un jour véritablement nouveau. Mais, parmi les travaux anatomo-cliniques ou expérimentaux auxquels les hépatites ont donné lieu, le rôle joué par le système nerveux n'a que bien peu été envisagé.

Les seules recherches, à notre connaissance, qui ont été faites sur cette question, sont quelques travaux expérimentaux effectués en Allemagne dans ces dix dernières années. Ils ont étudié deux points de vue bien spéciaux et constituent deux groupes de recherches d'importance très inégale. Le premier a envisagé le rôle du système nerveux dans certaines infections microbiennes du foie. L'autre a étudié le rôle de ce système dans la dégénérescence graisseuse du foie; c'est sur cette conception des hépatites graisseuses que nous insistons spécialement, par les relations qu'elle présente avec nos propres conclusions.

Avant l'exposé de nos recherches, nous allons donc relater les résultats obtenus par les auteurs allemands.

I. — INFECTIONS MICROBIENNES DU FOIE

En 1932, KLINK publiait un mémoire sur « l'influence de la section des splanchniques sur l'infection entérococcique du foie ». Ce travail constituait le développement d'une constatation fortuite faite au cours d'expériences pratiquées sous la direction de RICKER, sur les modifications apportées par la section des splanchniques à la circulation hépatique.

Ayant pratiqué la section des splanchniques sur une série importante de lapins, il remarqua que deux animaux devenaient apathiques le deuxième jour et mouraient. Il constata à l'autopsie de l'œdème intestinal et sur les coupes de foie, au voisinage des ramifications portales, des amas de cocci qu'il interpréta comme des entérocoques. KLINK supposa que la splanchnectomie produisait des troubles hyperémiques de l'intestin, rendant la sécrétion muqueuse de cet organe plus épaisse et favorisant le développement des entérocoques aux dépens des autres germes. Il admit d'autre part que ces modifications circulatoires intestinales favorisaient les passages de ces microbes dans la veine porte et de là dans le foie.

Pour démontrer que la splanchnectomie favorise la fixation des entérocoques dans le foie, KLINK injecta dans une branche de la veine porte une culture d'entérocoques à dix lapins auxquels il avait préalablement sectionné les deux splanchniques. Trois jours après il trouvait de nombreux cocci dans les ramifications portales intra-hépatiques et, chez certains, une augmentation du nombre des colonies d'entérocoques obtenues par culture du sang de la veine marginale de l'oreille. Chez les animaux de contrôle n'ayant pas eu de splanchnectomie, il ne trouva que de rares cocci dans le foie.

Les conclusions de KLINK furent entièrement rejetées par un travail ultérieur de JUNGHANS. Ce dernier fit remarquer que les expériences de KLINK n'avaient aucune valeur puisque les animaux de contrôle n'avaient subi ni anesthésie, ni intervention. Les recherches de contrôle pratiquées par JUNGHANS lui montrèrent qu'en injectant chez un animal des entérocoques isolés de son propre intestin, on ne peut aucunement mettre en évidence leur fixation hépatique élective chez les animaux splanchnectomisés. JUNGHANS considéra donc que les infections entérococciques du foie obtenues par KLINK n'étaient que la banale complication d'une entérite.

Il ressort, par conséquent, de cette confrontation, qu'on ne peut rien tirer de précis de ces expériences. Nous ne les avons signalées que pour mémoire. Nous devons donc conclure qu'en l'état actuel des choses rien n'a prouvé d'une façon irréfutable le rôle du sympathique dans les infections microbiennes du foie.

II. — HEPATITES GRAISSEUSES

Le problème soulevé par les hépatites graisseuses est étroitement lié à celui du métabolisme de la graisse. Les dégénérescences graisseuses des divers organes ne peuvent être bien comprises qu'en fonction du mécanisme du transport des graisses dans l'organisme, du rôle fixateur et aussi formateur des cellules à l'égard de ces corps. Tel est le cas de la dégénérescence hépatique du foie. Il est impossible de la séparer des surcharges graisseuses physiologiques et par conséquent du métabolisme général des lipides et de son étape hépatique en particulier. Cela vient à dire que la pathogénèse des hépatites graisseuses sera conditionnée par les possibilités du foie à fixer ou à fabriquer de la graisse.

C'est pourquoi nous envisageons ici la participation du foie au métabolisme des lipides, question que nous avons réservée dans la partie physiologique de notre étude. Les expériences que nous allons commenter traitent aussi bien de surcharges simples du foie, que de dégénérescences proprement dites. C'est le problème de la stéatose hépatique que nous envisageons.

L'éventualité de l'intervention du système nerveux dans le métabolisme des lipides a été envisagée dans ces dernières années par de nombreux pathologistes. On peut dire qu'il ne fait plus de doute aujourd'hui que le diencéphale, la région tubérienne interviennent dans ce métabolisme, au même titre que des glandes endocrines comme l'hypophyse. Le rôle du système nerveux dans certaines lipodystrophies apparaît évident. Au contraire, l'influence nerveuse sur l'étape hépatique de ce métabolisme a été beaucoup moins envisagée et, en particulier, aucune recherche, à notre connaissance, n'a jamais été faite en France à ce sujet.

Pourtant, il faut, avant d'aborder les études récentes effectuées dans les pays de langue germanique, rappeler les expériences déjà anciennes que nous devons à Mlle DEFLANDRE. Dans sa thèse consacrée à la « fonction adipopexique du foie dans la série animale » (1903), cet auteur, dans le but de mettre en évidence le rôle joué par l'activité sécrétrice de la cellule hépatique dans la mobilisation de la graisse au niveau

du foie, injecta de la pilocarpine à des écrevisses et à des escargots. Sacrifiant les animaux quelques heures après et comparant le foie à un échantillon de cet organe préalablement prélevé, Mlle DEFLANDRE constata une augmentation de la graisse; celle-ci se trouvait non seulement dans les cellules hépatiques, mais aussi dans les capillaires. D'autre part, ayant réalisé chez des cobayes une surcharge graisseuse du foie par intoxication phosphorée, elle injecta à ces animaux de la pilocarpine et les sacrifia peu après cette injection. Elle constata que la graisse était accumulée à la base des cellules hépatiques et dans les capillaires; il y en avait même dans les gros vaisseaux. Mlle DEFLANDRE conclut de ces expériences que la pilocarpine activait la sécrétion de la graisse et son évacuation par les voies vasculaires. Comme la pilocarpine est d'une façon générale, un excitant des sécrétions glandulaires, elle en déduisit que l'évacuation de la graisse par le foie devait être considérée comme une véritable sécrétion cellulaire.

A aucun moment Mlle DEFLANDRE, ni les auteurs qui rapportèrent ses expériences n'avaient envisagé un mécanisme nerveux de l'action de la pilocarpine. Une telle interprétation nous paraît pourtant vraisemblable et ferait admettre que les terminaisons parasympathiques existant au niveau des cellules hépatiques président à la mobilisation des dépôts de graisse intra-cellulaires.

Au contraire, les travaux allemands que nous allons maintenant envisager ont véritablement étudié l'action du système nerveux sur la charge graisseuse des cellules hépatiques.

La question fut abordée pour la première fois, semble-t-il, par RICKER qui, constatant, dans la dégénérescence graisseuse du foie due à l'intoxication phosphorée, une dilatation des capillaires de cet organe, émit l'hypothèse que les phénomènes vaso-moteurs joueraient un rôle important dans les surcharges graisseuses du foie.

Mais c'est WERTHEIMER, en 1926, qui fit la première étude systématique de ce problème.

Dans une première série d'expériences, il utilisa la surcharge graisseuse du foie réalisée par l'intoxication phloridzinique, dont l'existence avait été mise en évidence par ROSENFELD. Il pratiqua chez des chiens une section de la moelle entre D2 et D3. Puis, une fois les animaux remis, il leur fit une

injection de phloridzine. L'activité de cette substance était contrôlée par le dosage de la glycémie et la recherche de la glycosurie. D'ailleurs des animaux témoins recevaient la même dose de phloridzine, sans section médullaire préalable. Ces divers chiens étaient sacrifiés, le plus souvent le lendemain de l'injection et la teneur en graisse de leur foie examinée tant au point de vue chimique qu'histologique. D'autre part, la lipémie de ces animaux avait été dosée. WERTHEIMER constata que, tandis que les chiens de contrôle avaient une augmentation de la lipémie et une surcharge graisseuse du foie, les animaux ayant subi une section médullaire avaient une lipémie et une quantité de graisse hépatique normales. Au contraire, la glycosurie était la même sur les animaux d'expérience et sur ceux de contrôle. Le résultat fut le même, lorsque WERTHEIMER pratiqua des sections médullaires à d'autres niveaux au-dessus de D7. Au dessous de ce niveau, la section de la moelle n'avait au contraire plus aucune influence.

WERTHEIMER fit des expériences analogues, mais en pratiquant une énérvation du foie au lieu de sectionner la moelle. Dans ces conditions, il obtint à peine une légère diminution de la surcharge graisseuse du foie et la lipémie restait la même que chez les témoins. L'injection d'ergotamine n'avait, de même, à peu près aucune action.

WERTHEIMER conclut de cette première série d'expériences que la surcharge graisseuse du foie dépendait de la mobilisation des dépôts périphériques de graisse et que ce départ était sous la dépendance du système nerveux, probablement du sympathique; les voies présidant à la mobilisation de la graisse périphérique quitteraient la moelle au-dessus de D7.

Dans une seconde série d'expériences, WERTHEIMER utilisa des chiens, chez lesquels une surcharge graisseuse avait été produite par intoxication phloridzinique. Le troisième jour après l'injection, il pratiquait une section de la moelle entre D2 et D3. Le cinquième jour, il sacrifia les animaux. Tandis que les témoins avaient une importante surcharge graisseuse du foie, les animaux d'expérience avaient une quantité normale de graisse dans le foie. Le même résultat fut obtenu en pratiquant l'énérvation du foie, au lieu de la section médullaire.

WERTHEIMER conclut que, de même qu'il intervient au niveau des dépôts périphériques en ralentissant la mobilisation

de la graisse, le système nerveux, et plus spécialement le sympathique, agit sur le foie en accélérant la mobilisation de cette substance. Quant à la graisse ainsi libérée au niveau du foie, il admit qu'une partie était transformée en hydrates de carbone, puisque le taux de glycogène hépatique augmentait. Une autre était sans doute versée dans la circulation.

Ces recherches de WERTHEIMER font partie d'une importante série d'études sur la régulation neuro-endocrinienne du métabolisme des graisses. Notons que cet auteur constata, par ailleurs, que l'insuline a une action inhibitrice sur la surcharge graisseuse du foie; l'adrénaline aurait une action analogue, mais à un degré moindre.

En 1928, LOEWY et MOSONYI entreprirent d'étendre les données précédentes à la surcharge graisseuse réalisée par la raréfaction de l'atmosphère. Ils firent ces expériences sur des lapins et des chats. Chez ces animaux, ils sectionnèrent la moelle entre D3 et D4. Trois jours après cette intervention, ils les placèrent dans un appareil à atmosphère raréfiée et les y laissèrent pendant deux jours. A l'issue de cette période, ils dosèrent leur lipémie, puis les sacrifièrent. Dans un but de contrôle, d'autres animaux furent seulement mis dans l'atmosphère raréfiée et d'autres ne subirent aucune manipulation. Chez ces divers animaux, la graisse hépatique fut déterminée à la fois par méthode chimique et par examen histologique.

Les constatations histologiques faites par ROSIN furent très nettes. Les lapins ayant subi seulement le séjour dans l'air raréfié avaient une surcharge nette des cellules hépatiques, tandis que ceux qui avaient eu au préalable une section de la moelle avaient un foie normal. Les dosages chimiques furent beaucoup moins nets. De même, les expériences sur le chat furent moins concluantes. Dans l'ensemble, il sembla à LOEWY, MOSONYI et ROSIN que la conception de WERTHEIMER pouvait être étendue à la stéatose hépatique produite par raréfaction de l'atmosphère.

MILL, en 1930, étendit cette conception à la lipémie anémique et à la stéatose hépatique qui en est le corollaire. Il constata que les deux phénomènes étaient supprimés par la section de la moelle au niveau de D4. Au contraire, sa section à D12 était sans action et n'entravait pas l'apparition de la lipémie, ni celle de la stéatose du foie.

Les constatations de WERTHEIMER furent confirmées et com-

plétées par ERBEN et VON HASSELBACH (1931). Ces auteurs refirent les expériences de WERTHEIMER, en reprenant point par point sa technique. Leurs résultats furent semblables et, tant par l'analyse chimique que par les examens histologiques, ils constatèrent qu'une section de la moelle dorsale haute empêchait le développement de la stéatose hépatique phloridzinique. Ils établirent avec netteté qu'il ne s'agissait pas d'un trouble de résorption de la phloridzine; d'ailleurs, non seulement la réponse glycosurique était la même après section médullaire, mais les résultats ne changeaient point suivant que la phloridzine était injectée dans la partie du corps paralysée ou dans le reste des tissus. Sur un point seulement, ils s'écartèrent des conclusions de WERTHEIMER, c'est sur la limite au-dessous de laquelle la section médullaire est sans effet. Ils obtinrent, en effet, par section au-dessous de D7 une certaine inhibition apportée à la stéatose, mais qui était d'autant moins nette qu'ils descendaient plus bas.

ERBEN et VON HASSELBACH essayèrent d'étendre à l'intoxication phosphorée les conceptions de WERTHEIMER. Pour cela, ils firent deux séries d'expériences. Dans la première, ils sectionnèrent, chez des rats, la moelle entre D6 et D7. Puis, quatre heures après, ils leur injectèrent 1 à 5 mgr. de phosphore. Chez des rats témoins, ils firent seulement l'injection de phosphore, sans sectionner la moelle. A l'examen chimique et histologique, les rats opérés avaient une stéatose hépatique bien moins nette que les rats témoins. Au contraire, la section médullaire entre D8 et D9 était sans action. Dans une deuxième série d'expériences, ils pratiquèrent à des chiens l'énervation du foie, en y associant d'ailleurs la section de l'artère hépatique. Puis ils leur firent une injection de phosphore. Les différences individuelles étaient trop grandes dans l'intensité de la stéatose du foie, pour qu'ils puissent en tirer des conclusions bien nettes. Il sembla, toutefois, à ERBEN et VON HASSELBACH que les conclusions de WERTHEIMER pouvaient être étendues à la stéatose phosphorée, sans toutefois que les résultats soient aussi nets avec cette substance qu'avec la phloridzine.

Au contraire, les conceptions de WERTHEIMER furent attaquées par ROSENFELD (1930). Cet auteur vérifia bien l'action inhibitrice produite par la lésion médullaire à l'égard de la stéatose hépatique phloridzinique. Mais il pensa que la section médullaire inhibait la sécrétion insulaire et que l'absence de stéatose hépatique était due à ce phénomène.

Des recherches ultérieures de WERTHEIMER (1931) infirmèrent l'hypothèse de ROSENFELD. WERTHEIMER montra, en effet, que la section de la moelle, au niveau de D4, ne modifie ni la glycémie, ni l'hyperglycémie alimentaire: il ne passe donc pas à ce niveau de voies insulino-sécrétrices. D'autre part l'insuline ne modifie pas la lipémie anémique, ce que fait la section médullaire. WERTHEIMER rejeta donc l'hypothèse de ROSENFELD et en resta à sa conception de la régulation nerveuse des déplacements de graisse dans l'organisme.

Enfin, à côté de ces recherches, nous pouvons rapprocher les récentes expériences de TSUDA qui constata que l'injection de fortes doses d'adrénaline empêche le développement de la stéatose hépatique phosphorée et chloroformique. Cet auteur confirma, en somme, une partie des constatations de WERTHEIMER, qu'il semble d'ailleurs avoir ignorées.

Les expériences dont nous venons d'exposer les résultats ont un incontestable intérêt pour la connaissance de la régulation du métabolisme des lipides. Elles montrent que le système nerveux joue un rôle de première importance dans les déplacements des graisses. Deux étapes de ce métabolisme ont été particulièrement étudiées, l'étape périphérique et l'étape hépatique. Il semble qu'on puisse conclure que le *système sympathique règle à la fois la mobilisation des dépôts périphériques de graisse et leur fixation au niveau du foie.*

Certes la pathogénèse de la stéatose hépatique constitue un problème notablement différent de celui des hépatites. Mais le type d'hépatite que représente la dégénérescence graisseuse du foie ne peut évidemment se constituer que dans la mesure où la fixation de graisse au niveau du foie est possible. Si, par conséquent, la surcharge graisseuse du foie est rendue impossible par la destruction de certaines voies nerveuses, il s'en suivra que ce type d'hépatite deviendra d'une constitution impossible. On peut dire par conséquent que *la formation d'une hépatite graisseuse est subordonnée à l'état de certaines parties du système nerveux.*

Là se bornent, à notre connaissance, les recherches qui ont été effectuées pour mettre en évidence le rôle joué par le système nerveux dans la pathogénèse des hépatites. Il ne s'agit que de contributions indirectes et visant des points de détail. Nous avons tenté, au contraire, d'examiner directement le problème.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE RÔLE DE L'INNERVATION HEPATIQUE DANS LA PATHOGENIE DES HEPATITES EXPERIMENTALES

Les procédés utilisés jusqu'à ce jour pour réaliser des hépatites toxiques sont en somme peu variés. La substance, dont l'action sur le foie était étudiée, a le plus souvent été injectée par deux voies essentielles, entérale et parentérale. On peut y ajouter une troisième technique, qui permet de faire parvenir le toxique plus directement dans le foie: c'est l'injection dans la veine porte ou l'artère hépatique. Bien entendu, la réaction du foie a été étudiée dans des conditions les plus diverses, notamment à la suite de lésion ou de suppression de certains organes ou systèmes d'organes, en particulier après blocage du système réticulo-endothélial. Quant aux expériences tendant à mettre en évidence le rôle du système nerveux dans la pathogénèse des hépatites, nous avons vu qu'elles se sont bornées à l'étude des résultats obtenus en pratiquant les injections habituelles chez des animaux ayant subi auparavant une section médullaire (ERBEN et VON HASSELBACH).

Totalement différente a été notre technique d'expérimentation. Elle a été l'application à la pathologie hépatique expérimentale du procédé d'étude imaginé par notre maître J. REILLY. Nous avons, en effet, introduit les agents toxiques que nous étudions au contact même de certains nerfs et le contraste entre l'effet obtenu et celui auquel se limite la même dose de produit injecté par une autre voie constitue l'élément démonstratif de notre expérimentation.

Nous avons, par conséquent, pratiqué diverses injections au contact de certains nerfs et nous avons fait une étude com-

parative des résultats obtenus suivant l'élément nerveux qui subissait le contact toxique. Pratiquement les nerfs sur lesquels a porté notre expérimentation sont les nerfs végétatifs, ortho ou parasympathiques en diverses régions. D'autre part, nous avons étudié l'action d'un certain nombre de produits toxiques. Les deux corps avec lesquels nous avons poursuivi l'expérimentation la plus complète, sont le phosphore blanc et l'alcool éthylique. Mais nous avons utilisé bien d'autres substances, minérales comme les sels de plomb, organiques comme le sulfarsénol. Nous avons employé des toxines microbiennes et, enfin, des substances inertes. La grande règle que nous avons toujours appliquée a été de rester largement au-dessous de la dose qui est toxique par les autres voies; nous n'avons guère injecté de dose dépassant le centième de celle qui est considérée comme toxique.

Dans ces conditions, nous considérons que les troubles morbides constatés et les altérations anatomiques obtenues ne pouvaient pas être le résultat d'une atteinte toxique directe des parenchymes, mais étaient celui de la réaction des nerfs végétatifs à l'égard de l'agent agressif.

Notre étude a porté essentiellement sur les lésions hépatiques obtenues, mais nous avons en règle pu constaté d'autres atteintes viscérales, que nous avons incidemment signalées.

Nous considérons que les phénomènes pathologiques que nous avons obtenus représentent ce qui, dans les effets d'un toxique, est causé par l'action de ce corps sur les nerfs végétatifs.

A. — TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Nous exposerons rapidement les procédés d'étude que nous avons adoptés au cours de ces recherches. La technique expérimentale générale est, dans l'ensemble, celle qui a été utilisée par les divers collaborateurs de J. REILLY et qui, par conséquent, a déjà été exposée à plusieurs reprises. Nous insisterons plus spécialement sur les particularités qui, dans notre expérimentation, tenaient au point de vue spécial que nous étudions.

I. — CHOIX DES ANIMAUX D'EXPERIENCE

L'animal, sur lequel a porté surtout notre expérimentation a été le cobaye. Diverses raisons nous y ont déterminé. En dehors des considérations évidentes de commodité, nous avons choisi le cobaye parce qu'il a sur la plupart des espèces animales l'avantage d'avoir normalement un foie remarquablement sain. Si on écarte les animaux tuberculeux, si on évite également ceux qui sont trop âgés, qui dépassent un certain poids, on constate que le foie des cobayes est toujours parfaitement sain. Il l'est notamment aux deux points de vue qui nous intéressaient surtout. Le foie du cobaye n'est jamais atteint de dégénérescence graisseuse; si on excepte les deux éventualités que nous écartions, on constate, en faisant des colorations électives de la graisse, que les cellules hépatiques du cobaye renferment seulement quelques minimes gouttelettes graisseuses punctiformes.

De même, en prenant les précautions indiquées, on ne note jamais de sclérose hépatique; c'est à peine si on constate quelques cellules autour des espaces portes, le plus souvent sans collagène. Un autre avantage du cobaye est la susceptibilité remarquable de son sympathique, surtout si on s'adresse à des sujets jeunes; c'est cette raison qui l'a fait adopter comme animal de base dans les recherches de la plupart des collaborateurs de J. REILLY. Enfin, il faut ajouter la facilité des interventions chez cet animal, la rapidité avec laquelle il en guérit, enfin la possibilité d'équilibrer aisément son régime alimentaire.

En pratique nous prenions par conséquent des cobayes de taille moyenne, de préférence variant entre 300 et 400 grammes. Nous éliminions ordinairement les animaux dépassant 500 grammes. La provenance des animaux que nous utilisions nous était connue. La plupart étaient nés et avaient été élevés dans le laboratoire.

Nous avons aussi utilisé le lapin comme animal d'expérience. Les résultats que nous obtenions étaient absolument comparables. Mais bien vite nous l'avons abandonné, car la coccidiose est trop fréquente dans les élevages parisiens. Il est impossible, par conséquent, d'être sûr de l'intégrité préalable du parenchyme hépatique. Il faudrait faire toujours une

biopsie hépatique avant l'expérience et encore on ne saurait être entièrement à l'abri des erreurs.

Quant aux animaux supérieurs, comme le chien et le chat, nous avons fait sur eux quelques expériences, mais il est bien évident que leur valeur est à peu près nulle, en raison de la fréquence extrême des altérations spontanées du foie de ces animaux. Les chats en particulier ont le plus souvent un foie en état de stéatose extraordinairement prononcée. La même raison nous a fait écarter des animaux, comme les palmipèdes, sur lesquels nous n'avons fait que quelques expériences isolées.

Enfin nous n'avons pas utilisé de batraciens, bien que le foie de grenouille constitue un matériel classique d'expérimentation, parce que la taille de ces animaux augmentait considérablement les difficultés expérimentales.

II. — CHOIX DU MATERIEL D'INJECTION

Les substances que nous avons déposées au contact des différents nerfs étaient sous forme de dilution toujours assez faible pour que nous soyons assurés d'être largement au-dessous de la dose toxique. L'injection était pratiquée avec une seringue de Barthélemy, qui nous permettait de doser d'une façon très exacte la quantité de dilution aqueuse ou huileuse injectée. Le volume de la solution ainsi utilisée était le plus souvent de 1/20 de centimètre cube, plus rarement de 1/10.

Nous avons injecté le phosphore blanc sous forme d'une solution dans l'huile d'œillette d'huile phosphorée à 1/100. La solution était ainsi amenée à un taux variant de 1/1.000 à 1/10.00; celle que nous avons ordinairement employée était à 1/2.500. Comme nous injectons 1/20 cc., la dose de phosphore introduite était 0 mg. 05 à 0 mg. 005, avec comme dose moyenne 0 mg. 02. Calculée pour un poids moyen de cobaye de 250 gr., cette quantité représente 0 mg. 2 à 0 mg. 02 de phosphore par kilogr. d'animal, avec une dose moyenne de 0 mg. 08. Si on remarque que la dose minima produisant par toute autre voie, chez ces animaux, une dégénérescence graisseuse mortelle du foie est de 2 mg. par kilogr., on constate que nous restions 10 à 100 fois au-dessous de cette dose et ordinairement 25 fois au-dessous d'elle.

Pour le chloroforme, nous nous servions de solutions de ce produit dans l'huile d'œillette, à une dilution variant de 1/100 à 1/1.000, ce qui représente une quantité de chloroforme injecté allant de 0 mg. 5 à 0 mg. 05. Par kilog d'animal la dose était d'environ 2 mg. à 0 mg. 2. Si on compare cette quantité à la dose de 500 mg. ordinairement utilisée, on voit que nous restions 250 à 2.500 fois au-dessous de cette dose.

Pour les différents sels minéraux que nous avons employés, comme l'arséniate de soude, l'acétate de plomb, l'azotate de nickel ou de cobalt, nous nous sommes servis de solutions aqueuses. La dilution en est toujours restée très faible, variant de 1/25 à 1/10.000, représentant par conséquent une dose de 2 mg. à 0 mg. 005.

Enfin, nous avons fait avec l'alcool éthylique de nombreuses expériences. Nous diluions à cet effet de l'alcool absolu pour le ramener à un taux de 20 à 40°. La dose injectée restait la même : c'était toujours 1/10 à 1/20 cc. Il ne saurait être question dans ces conditions de parler d'action toxique du produit injecté.

Là ne se borne pas la liste des substances que nous avons utilisées. Nous avons injecté bien d'autres toxiques et aussi diverses substances inertes. On trouvera au cours de cet exposé la mention de ces autres expériences. Mais toujours notre matériel d'injection a été comparable, consistant en une solution ou quelquefois une suspension capables d'être déposées au contact d'un nerf.

III. — TECHNIQUE DE L'INJECTION

Aucun des nerfs, au contact desquels nous désirions pratiquer les injections, n'étant abordable avec sûreté en enfonçant simplement une aiguille en un point déterminé, nous avons dû toujours effectuer une véritable intervention.

L'acte opératoire a toujours été entouré des précautions d'asepsie convenables et, en presque aucun cas, nous n'eûmes de complications infectieuses tenant à l'acte opératoire. Bien entendu nous n'avons tenu aucun compte des animaux faisant exception à cette règle.

Après quelques essais d'anesthésie, nous sommes arrivés

à la conclusion que la narcose était inutile pour les interventions pratiquées sur des cobayes ou des lapins.

L'avantage de cette absence totale d'anesthésie est évidente. Elle permet d'éliminer totalement la cause d'erreurs que constituerait l'action possible sur le foie de tout anesthésique qui serait utilisé.

1° INJECTION AU CONTACT DES SPLANCHNIQUES

C'est l'injection péri-splanchnique que nous avons tout d'abord pratiquée. Nous n'avons fait qu'adopter la technique mise au point par J. REILLY et ses collaborateurs.

Après un certain nombre d'essais, nous avons abandonné la voie lombaire. Si chez le lapin, cette voie postérieure est, à la rigueur, utilisable, il ne saurait être question de l'employer chez le cobaye. Le splanchnique est chez cet animal un trop petit filet nerveux, de sorte qu'au milieu des muscles de la masse lombaire et des aponévroses qui les séparent, le mince fil qui représente le splanchnique nous paraît pratiquement impossible à repérer. Un autre inconvénient de cette voie est qu'on devrait seulement déposer la solution utilisée; une certaine partie de la solution s'échapperait et toute détermination précise de la dose utilisée serait impossible.

Il serait tentant d'aborder le splanchnique dans son segment dorsal. A l'ouverture du thorax, au cours de l'autopsie d'un cobaye, le splanchnique apparaît comme un long fil bien isolé vu au travers de la plèvre pariétale. Malheureusement, le pneumothorax qu'entraîne l'ouverture du thorax est immédiatement mortel chez le cobaye. Il n'est pas possible non plus d'aborder ce trajet thoracique par voie dorsale; il faudrait pour cela couper quelques côtes et décoller la plèvre à leur niveau, ce qui, chez un cobaye, entraîne presque toujours la déchirure de la plèvre, donc la mort de l'animal. Aussi, après quelques essais infructueux, nous avons dû abandonner complètement l'abord du segment thoracique du nerf.

Force nous était, par conséquent, d'aborder le trajet abdominal du splanchnique par voie antérieure après laparotomie.

Une telle intervention ne souffre aucune difficulté lorsqu'on se propose d'aborder le splanchnique gauche. La peau de l'abdomen du cobaye étant largement rasée et iodée, on pratique

une incision médiane allant de la pointe du sternum jusqu'à 2 à 3 centimètres au-dessus de la symphyse pubienne. La cavité péritonéale étant ainsi ouverte, on récline vers la droite la masse intestinale et gastrique ; la meilleure méthode consiste, à notre avis, à éviscérer franchement l'animal en portant l'ensemble des viscères sur la partie droite de la paroi abdominale où elle reste pendant les 1 à 2 minutes que dure l'intervention, protégée par un champ stérile.

A ce moment l'ensemble de la moitié gauche de la paroi abdominale postérieure apparaît sans difficulté. Un aide récline alors vers la gauche la lèvre gauche de l'incision de la paroi abdominale, tandis que, d'un doigt placé sur le rein, il attire cet organe en bas et à gauche. La partie de la paroi postérieure qui surmonte le rein gauche se montre alors tendue et on aperçoit, au-dessus et en dedans de la surrenale, un mince filet blanc se dirigeant en bas et en dedans.

Rien n'est plus simple alors que de pratiquer l'injection. La quantité de solution a été placée au préalable dans une seringue de Barthélemy et on a ajusté sur celle-ci une petite aiguille à biseau court utilisée ordinairement pour les intra-dermo-réactions. On introduit cette aiguille sous le péritoire au contact du splanchnique et on pousse l'injection. On voit alors se produire une boule d'œdème sous-péritonéal entourant le filet nerveux. Il serait illusoire en raison de la faible dimension du nerf d'essayer de pousser l'injection dans son intérieur. L'injection sous-péritonéale a l'avantage de fournir, dans l'apparition de la boule d'œdème persistante entourant le nerf, la preuve que l'injection a été correctement faite.

Il ne reste plus alors qu'à remettre l'estomac et l'intestin en place et à refermer la paroi. Nous faisons pour cela un surjet au catgut fin sur le péritoine, des points de catgut séparés sur les plans musculaires et enfin nous plaçons sur la peau des crins suffisamment rapprochés. La plaie opératoire est alors protégée par une couche de collodion que nous faisons couler sur elle. Grâce à cette fermeture minutieuse, les éven-trations ne surviennent à peu près jamais et le collodion forme un enduit assez protecteur pour que l'animal puisse être directement remis dans sa cage sans danger d'infection.

La technique de l'injection autour du splanchnique droit est notablement plus délicate. Il faut, en effet, pour atteindre

ce nerf dans son trajet abdominal par voie antérieure, non seulement récliner la masse intestinale, mais surtout soulever le foie. Ce réclinement du foie ne va pas sans difficulté du fait de l'indépendance des nombreux lobes du foie du cobaye. Aussi, quelles que soient les précautions prises, le foie subit toujours un notable traumatisme du fait de l'intervention.

Comme, d'autre part, nous avons pu rapidement constater que les résultats étaient les mêmes, que l'injection soit poussée au contact du splanchnique gauche ou droit, comme on ne notait, enfin, aucune différence dans l'aspect histologique des lobes du foie, nous n'avons plus au bout d'un certain temps pratiqué d'injection auprès du splanchnique droit. Nous considérâmes, en effet, que les deux splanchniques étaient équivalents au point de vue qui nous occupait. Point n'était besoin dans ces conditions d'introduire une cause d'erreur par un traumatisme plus ou moins important du foie. Nous avons conclu que le point où les splanchniques devaient être abordés était à gauche, dans la partie du nerf qui va de la traversée du diaphragme à son arrivée dans le plexus cœliaque.

2° INJECTION DANS LE PÉDICULE HÉPATIQUE

Dans le but d'atteindre les nerfs se rendant directement au foie, nous avons pratiqué des injections dans le pédicule hépatique. On sait, en effet, que la grande majorité des nerfs hépatiques et en particulier ceux d'origine sympathique passent au contact des divers éléments du pédicule hépatique, certains devant l'artère, d'autres derrière la veine porte et la voie biliaire. Bien entendu, chez le cobaye, il ne peut être question de voir directement ces filets nerveux, mais on peut considérer qu'en infiltrant le pédicule avec la solution, on met les nerfs qui le traversent intimement à son contact.

Cette intervention s'est révélée d'une grande facilité et nous avons pu pratiquer de telles injections sur un très grand nombre d'animaux sans jamais aucun incident opératoire.

Après incision médiane de la paroi abdominale effectuée comme dans le cas de l'injection péri-splanchnique, il n'est pas nécessaire ici d'éviscérer la masse intestinale ; il suffit de la refouler vers le bas. L'opérateur doit alors retenir contre le rebord costal le bord antérieur du foie, tandis que l'aide

tire d'un doigt vers le bas et légèrement vers la gauche l'angle supérieur du duodénum. On voit alors se tendre le pédicule hépatique, dont on distingue plus ou moins nettement les éléments ; c'est surtout le cholédoque qui est aisément repérable. Rien n'est plus simple alors que de piquer le péritoine de la face antérieure de ce pédicule et d'injecter dans le tissu cellulaire entourant ses éléments la quantité de solution qu'on se propose d'introduire. On voit alors le pédicule gonflé par une boule d'œdème ; celle-ci est spécialement belle lorsque le solvant utilisé est huileux car le pédicule prend une couleur blanc laiteux. Pour que l'injection soit bien faite, il faut que l'aiguille ait été enfoncée de quelques millimètres, sinon, une partie du liquide injecté s'écoulerait au dehors lorsqu'on retire l'aiguille. Les dangers de blessure d'un des éléments du pédicule hépatique que nous redoutions avant d'entreprendre ces expériences, se sont révélés inexistantes et nous n'avons jamais vu se produire cet accident ; dans le cas contraire, nous aurions, bien entendu, rejeté cet animal.

Enfin l'intervention est achevée comme dans le cas précédent et la fermeture de la paroi est réalisée ainsi que nous l'avons indiqué.

3° AUTRES INJECTIONS

Nous n'avons pas limité nos expériences aux injections périsplanchniques et aux injections dans le plexus hépatique. Nous avons introduit des substances diverses au contact de différentes parties du système nerveux végétatif.

Nous les avons déposées au contact de la coronaire stomachique, cette artère étant, comme on le sait, entourée d'une importante gaine nerveuse. Ces injections, que nous avons pratiquées avec notre collègue LAPLANE, en vue d'un autre travail, nous ont donné des lésions hépatiques dont nous aurons l'occasion de parler. Enfin nous pouvons signaler, comme ayant produit également certaines altérations hépatiques, les injections pratiquées dans le pédicule splénique par notre collègue FRUMUSAN, qui a exposé dans sa thèse leur technique et leurs résultats.

Nous avons d'autre part pratiqué des injections au contact des nerfs du cou. La technique en est simple. On fait une incision médiane entre la symphyse mentonnière et la fourchette

sternale. Après section des aponévroses du cou, on récline la trachée, d'une part et, de l'autre, les muscles cervicaux du côté que l'on désire atteindre. On voit alors le paquet vasculo-nerveux et en particulier le pneumogastrique. Pour aborder le sympathique cervical, on soulève le paquet vasculo-nerveux à l'aide d'un petit écarteur de Farabeuf et on tombe sur cette chaîne nerveuse.

Ces injections au contact du pneumogastrique ou du sympathique cervical sont moins précises que les précédentes, car il n'existe pas à ce niveau de tissu cellulaire entouré par une membrane, comme dans les autres régions sur lesquelles nous sommes intervenus. Il est difficile, d'autre part, d'injecter même une quantité aussi minime que $1/20^e$ de cc dans un de ces nerfs. Aussi, le mieux, pensons-nous, est de charger le nerf sur une sonde canelée et de l'imbiber pendant un certain temps avec la solution utilisée. Mais on ne peut jamais déterminer avec précision la dose de produit reçue par l'animal. D'ailleurs, ces considérations n'ont qu'une faible importance, car c'est surtout à un point de vue négatif, par comparaison avec les résultats obtenus par les techniques précédentes, que ces expériences ont leur valeur.

IV. — OBSERVATION CLINIQUE DES ANIMAUX D'EXPERIENCE

Une fois l'intervention terminée, les animaux étaient remis dans leur cage. En raison de l'absence d'anesthésie, ils n'étaient nullement choqués et prenaient d'emblée avec appétit la nourriture qui leur était offerte. Ils étaient mis à un régime constant et équilibré et examinés quotidiennement.

Outre l'aspect général, l'apparition possible d'une certaine apathie, nous examinions surtout nos animaux à deux points de vue.

Le poids était l'un de ceux-ci. Il est constant que les animaux opérés maigrissent dans les jours qui suivent l'intervention ; mais cette chute de poids, chez ceux qui ne présentent pas de réaction sympathique, par exemple ceux injectés à distance des filets sympathiques à titre de contrôle, n'excède pas 20 à

30 grammes et l'animal revient en 4 à 5 jours à son poids initial.

Au contraire, les animaux chez lesquels l'atteinte sympathique s'est produite, ceux en particulier qui mourront avec une dégénérescence graisseuse du foie, maigrissent progressivement et d'une façon considérable ; nous les avons vus parfois perdre en 8 à 10 jours la moitié de leur poids. Cette atteinte de l'état général peut ne pas les conduire à la mort et on peut observer une reprise du poids qui revient à son chiffre de départ ordinairement en 15 à 20 jours. Nous considérons que cette surveillance pondérale fournit un test précis de l'action du produit sur le sympathique. Lorsqu'un animal, ayant été opéré selon les techniques que nous donnons, présente dans la semaine qui suit l'intervention un amaigrissement progressif et de plus de 30 grammes, on peut être assuré, en l'absence de complications infectieuses, que la réaction hépatique s'est produite et on a les plus grandes chances de trouver à l'autopsie des lésions hépatiques.

D'autre part, d'une façon à peu près quotidienne, nous surveillons les urines de nos animaux pour dépister l'albuminurie. Pour ce faire, afin d'éviter toute cause d'erreur, nous examinons l'urine d'une miction provoquée en exerçant une douce pression sur l'hypogastre de l'animal. Sur l'urine ainsi recueillie, nous recherchons l'albumine par la chaleur après dissolution des phosphates par un acide. Nous avons de cette façon constaté l'apparition d'albumine avec une très grande fréquence. Chez les animaux dont le sympathique a été atteint, très souvent, le lendemain et même dès la fin de l'intervention, on note une albuminurie massive qui dure plus ou moins longtemps. En cas d'issue fatale, elle persiste ordinairement jusqu'à la mort ; si l'animal guérit, elle dure plusieurs jours. Lorsque l'albuminurie se produit on a, là encore, les plus grandes chances d'observer des lésions hépatiques. Mais la réciproque n'est pas vraie ; en particulier on peut observer une dissociation entre les lésions du foie et l'albuminurie lorsque l'injection a été pratiquée dans la pédicule hépatique. Nous n'insistons pas outre mesure sur l'albuminurie ainsi provoquée ; elle doit être envisagée dans un travail de J. REILLY et de ses collaborateurs sur les lésions rénales produites par injections péri-sympathiques.

Un dernier symptôme dont l'observation est très importante

chez ces animaux est la diarrhée. Il est loin d'avoir la constance de l'amaigrissement et de l'albuminurie. Mais, lorsqu'il se produit, il est ordinairement le témoin d'une atteinte sympathique sévère et peut faire prévoir de graves lésions hépatiques.

Nous avons dit que souvent, après une période pathologique marquée par divers symptômes, comme l'amaigrissement et l'albuminurie, les animaux semblaient guéris de l'atteinte morbide. Dans ces cas, à diverses reprises, nous les avons réopérés, dans le but d'essayer d'obtenir des lésions consécutives à une évolution pathologique plus longue.

Il convient alors d'attendre que la cicatrisation soit complète, ce qui est ordinairement réalisé au bout d'une vingtaine de jours. La croûte qui s'était formée sur la cicatrice tombe en effet vers cette date. Malgré cette précaution, la réintervention est quelquefois entourée de difficultés, par suite de la constitution d'adhérences péritonéales. Il nous a paru qu'il était impossible de faire plus de trois ou quatre opérations, à un intervalle d'un mois environ entre chacune d'elles.

Au cours de ces réinterventions, nous avons souvent pratiqué une biopsie hépatique, afin de suivre l'évolution du processus morbide hépatique ; un tel prélèvement est simple et sans danger ; il est inutile de suturer la plaie hépatique et il suffit de la tamponner pendant quelques minutes pour n'avoir pas à craindre d'hémorragie.

V. — EXAMEN ANATOMIQUE DES ANIMAUX D'EXPERIENCE

Lorsque nos animaux sont morts, à la suite de notre expérimentation, nous avons pratiqué leur autopsie aussi rapidement que possible. Nous n'avons pas fait état des animaux dont nous n'avons pu faire l'autopsie dans les douze heures qui suivirent la mort. Très souvent, d'ailleurs, lorsque les animaux étaient sur le point de mourir, lorsqu'ils présentaient en particulier une hypothermie à moins de 37°, nous les avons sacrifiés par section cervicale. Cette façon d'opérer nous permettait d'avoir des pièces fraîches et, notamment, de faire des colorations mitochondriales.

A l'autopsie des animaux, notre examen portait surtout sur le foie, mais nous regardions aussi avec soin les autres organes susceptibles de fournir une réponse sympathique : estomac, intestin, rate, rein. Nous avons spécialement recherché l'existence d'ulcérations ou de suffusions hémorragiques de la muqueuse gastrique, d'hypertrophie des plaques de Peyer, des follicules clos et des ganglions mésentériques.

Pour l'examen histologique du foie, enfin, nous avons presque toujours utilisé concurremment plusieurs fixateurs : le plus souvent, nous avons associé le Zenker pour les colorations ordinaires, le Lindsay pour l'identification de la graisse, le Tupa pour les colorations mitochondriales. Nous n'insistons pas sur les détails techniques propres à ces fixateurs et sur les diverses colorations que nous avons ensuite employées.

Telle est la technique expérimentale que nous avons suivie. Nous allons maintenant voir quels résultats elle nous a fournis.

B. — RESULTATS EXPERIMENTAUX

Parmi les agents toxiques que nous avons utilisés, deux surtout ont été de notre part l'objet d'une étude approfondie : ce sont le phosphore et l'alcool. C'est donc par eux que nous commencerons cet exposé de nos résultats expérimentaux. Nous donnerons les protocoles d'un certain nombre d'animaux que nous considérons comme les plus démonstratifs. Nous limiterons nos comptes rendus histologiques au foie; nous ne ferons que signaler les lésions des autres organes, sans décrire leurs caractères microscopiques.

Après cette étude analytique, nous essaierons de faire une synthèse des résultats obtenus et de leurs interprétations. Nous tenterons, en particulier, de montrer quelle place ils occupent dans le cadre des hépatites. Nous verrons alors dans quelle mesure le mécanisme spécial de ces hépatites leur confère une signature anatomo-pathologique particulière.

I. — Injections d'huile phosphorée

Pour les raisons déjà indiquées, nous ferons surtout état des cobayes, parmi les animaux à qui nous avons fait des injections d'huile phosphorée. Nous citerons seulement quelques protocoles de lapins, qui serviront à montrer que nos constatations ne sont pas propres à une espèce animale.

Nous avons décrit ailleurs le matériel dont nous nous servions. Nous avons montré que la dose utilisée était très inférieure à la dose ordinairement toxique. Ce fait a une particulière importance pour une lésion aussi nette que la stéatose hépatique. Les très beaux exemples de stéatose que nous donnons, si on les compare à la dose de phosphore qui les a produits, sont pleinement démonstratifs de notre conception.

Nous envisagerons d'abord les résultats obtenus par injection péri-splanchnique.

1° INJECTION DANS LE PÉDICULE HÉPATIQUE

L'injection dans le pédicule hépatique d'huile phosphorée, à dose très inférieure à la dose habituellement toxique, s'est montrée d'une remarquable toxicité.

Après une telle injection, les animaux maigrissent rapidement et nous avons toujours observé leur mort, dans un délai ordinairement inférieur à 10 jours. Toujours, on constate, à l'autopsie, des lésions hépatiques extrêmement marquées et, en particulier, une dégénérescence graisseuse souvent considérable.

Les deux protocoles suivants sont spécialement démonstratifs par l'importance de la stéatose produite :

COBAYE 41/88. 475 grammes.

14 août. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

15 août. — L'animal est très fatigué. Il ne pèse plus que 440 grammes. Pas d'albuminurie.

18 août (4^e jour). — Mort de l'animal. L'autopsie est pratiquée une heure après.

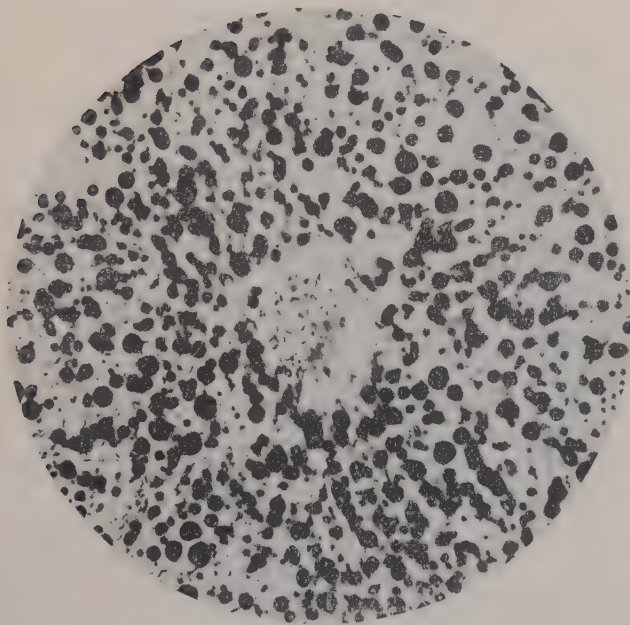
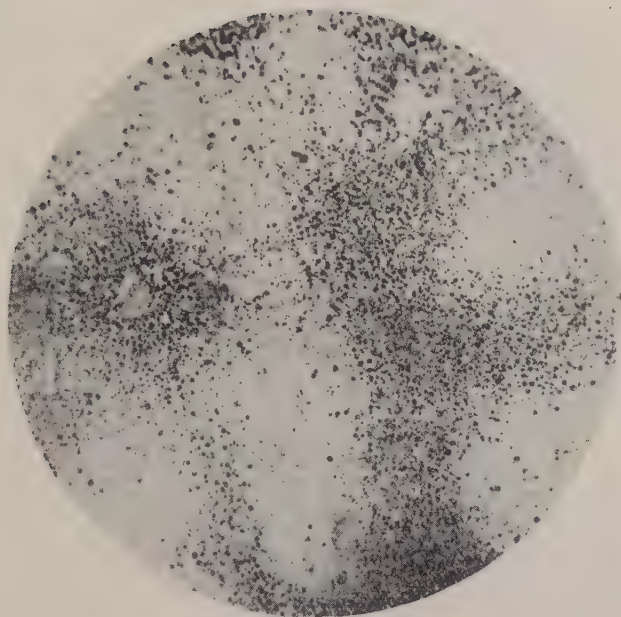


FIG. 1 et 2.

Foie du cobaye 41/88

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/20 cc. d'huile phosphorée à 1/2.500. Mort le 4^{me} jour.)
Stéatose centro-lobulaire. (Fixation au Lindsay ; coloration au rouge Magenta-vert lumière.)

Le foie est violacé, tacheté sur la surface et sur les coupes de points jaunâtres, de la dimension d'une petite tête d'épingle, uniformément répartis.

Aucune autre lésion viscérale n'est constatée à l'examen macroscopique, en dehors d'une importante congestion splénique.

Examen histologique du foie :

L'architecture lobulaire n'est aucunement altérée, mais on note une surcharge graisseuse considérable de la moitié centrale des lobules.

Dans cette partie, presque toutes les cellules sont occupées par une vaste vacuole graisseuse unique, ayant fait disparaître presque complètement le parenchyme. Dans un plus petit nombre de cellules moins atteintes se voient plusieurs petites vacuoles graisseuses. Il n'existe dans cette région des lobules aucune cellule sans graisse. Sur les préparations osmiques, la zone centro-lobulaire et en particulier l'entourage immédiat des veines sus-hépatiques est entièrement occupé par de grosses taches noires serrées les unes contre les autres (fig. 1 et 2). A ce niveau, les capillaires contiennent de nombreuses hématies mais ne sont que peu dilatés.

Dans la partie périphérique des lobules, au contraire, les cellules sont pour la plupart d'aspect normal, un très petit nombre seulement contient quelques gouttelettes de graisse. A ce niveau, les capillaires sont presque entièrement libres d'hématies.

En dehors de la surcharge graisseuse, on ne constate aucune altération des cellules parenchymateuses.

Quant aux cellules de Kupffer, elles sont notablement hypertrophiées; on y voit certaines figures de mitoses.

Les espaces portes ne sont le siège d'aucune infiltration lymphoïde; on ne voit que de très rares cellules autour des canaux et des vaisseaux. Canalicules biliaires et veines portes sont normaux. Au contraire, les cellules de l'endothélium artériel sont tuméfiées et font une saillie notable dans la lumière du vaisseau.

Tout à fait analogue est le protocole suivant :

COBAYE 44/55. 590 grammes.

Avait reçu, le 24 mai, 0 mgr. 2 de phosphore par ingestion, sans présenter de trouble d'aucune sorte.

27 juillet. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/10^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 04 de phosphore.

1^{er} août (5^e jour). — L'animal est profondément prostré. Son poids est tombé à 420 grammes. Par l'examen de ses urines, on constate une albuminurie massive. Au moment où il allait mourir, il est sacrifié.

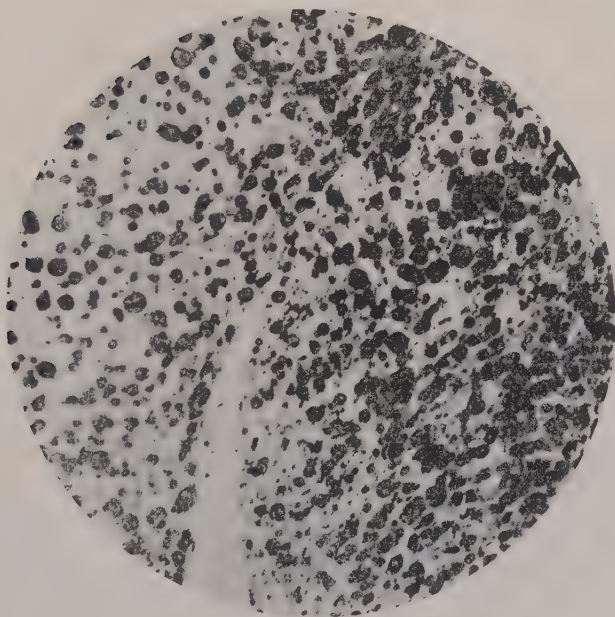
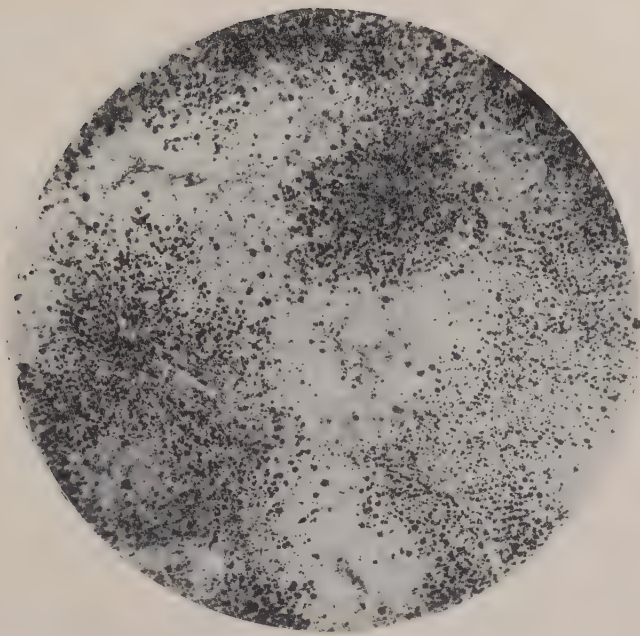


FIG. 3 et 4.
Foie du cobaye 44/55

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/10 cc. d'huile phosphorée à 1/2.500. Mort le 5^{me} jour.) Stéatose centro-lobulaire. (Fixation au Lindsay ; coloration au rouge Magenta-vert lumière.)

A l'autopsie, on voit un foie de couleur jaunâtre assez uniforme. Les autres viscères, y compris la rate, paraissent normaux.

Examen histologique du foie.

L'aspect des coupes de foie est assez voisin de celui de l'animal précédent.

On constate essentiellement une dégénérescence graisseuse considérable de la partie centrale des lobules hépatiques. Environ les deux tiers de ceux-ci sont remplis de grosses vacuoles graisseuses. De très nombreuses cellules sont entièrement occupées par une énorme vacuole ayant complètement fait disparaître protoplasme et noyau. Sur les préparations osmiques, en certains endroits, les vacuoles, reliquats de telles cellules dégénérées, paraissent confluer. Ici encore, c'est au voisinage immédiat des veines sus-hépatiques que la stéatose est maxima (fig. 3 et 4). Contrairement aux coupes de l'animal précédent, on ne constate aucune infiltration hématisque des capillaires de cette région.

Dans le tiers périphérique des lobules, on ne trouve aucune altération parenchymateuse en dehors de très rares cellules elles aussi stéatosiques. L'architecture lobulaire y est normale ; la lumière des capillaires n'est nullement dilatée et on n'y voit guère de globules rouges.

Les cellules de Kupffer paraissent normales.

On ne remarque, au niveau des espaces portes, rien de notable en dehors d'une certaine tuméfaction des endothéliums artériels.

Les deux animaux dont on vient de lire le protocole ont présenté, par conséquent, à la suite de l'injection de 0 mg. 02 de phosphore chez l'un, de 0 mg. 04 chez l'autre, une dégénérescence graisseuse massive du foie. A l'examen histologique du foie, on ne notait, en dehors de la légère atteinte kupfférienne et de la réaction spéciale de l'endothélium artériel, rien qui s'écartait du tableau ordinaire des grandes dégénérescences graisseuses. *Ce qui doit être remarqué chez eux, c'est qu'une dose inférieure d'au moins cinquante fois à celle qui produit habituellement de telles lésions les a provoquées.*

Comme le phosphore a été déposé dans le tissu cellulaire du pédicule hépatique, en contact étroit avec les fibres nerveuses qui cheminent dans ce tissu, nous considérons que ce toxique a agi sur ces fibres elles-mêmes. La réaction des nerfs hépatiques à l'agression de la dose infime de produit a provoqué dans le foie les lésions que produisent des doses bien supérieures introduites par voies extra-nerveuses.

Il convient de remarquer que, chez ces deux animaux, les lésions obtenues se sont limitées sensiblement au foie. Elles

ont seulement débordé dans un cas sur la rate, dans l'autre sur le rein, créant, chez le premier, une grosse congestion splénique, chez le second, une congestion rénale ayant produit une importante albuminurie.

Il s'en faut que chez les animaux ayant subi une injection analogue, la réaction soit toujours du même type. Bien que la mort de l'animal survienne presque toujours dans les dix premiers jours de l'expérience, l'atteinte hépatique est parfois toute différente. Le protocole suivant est un exemple d'animal ayant réagi, non par une dégénérescence graisseuse du foie, mais surtout par une hépatite cytolytique.

COBAYE 41/77. 570 grammes.

3 août. — Injection dans le pédicule hépatique de $1/5^{\circ}$ cc. d'huile phosphorée à $1/2.500^{\circ}$, soit 0 mgr. 08 de phosphore.

13 août (10^e jour). — L'animal très prostré ne pèse plus que 375 grammes. Sur le point de mourir, il est sacrifié.

A l'autopsie, on trouve un foie un peu jaunâtre.

La rate semble congestive.

On ne trouve aucune autre lésion viscérale.

Examen histologique du foie :

Toute la partie centrale des lobules, comprenant environ ses deux tiers, présente un aspect très spécial des cellules. Celles-ci sont le siège d'une cytolyse accentuée; le protoplasme semble avoir presque complètement disparu dans certaines, dont le noyau n'est plus relié à la membrane cellulaire que par quelques travées protoplasmiques elles-mêmes très claires. Quelques cellules, dont le noyau occupe une situation périphérique, donnent l'impression d'avoir été vidées de leur contenu. Mais, dans aucune d'elles, le noyau n'a d'aspect pycnotique.

Cette clarification cellulaire fait entièrement défaut dans la zone péri-portale des lobules, où les cellules ont un aspect normal.

Les colorations électives de la graisse montrent le faible degré de la stéatose. Au voisinage immédiat des veines sus-hépatiques, on constate quelques rares cellules entièrement occupées par une grosse vacuole graisseuse. Mais ces cellules restent l'exception et les autres sont dénuées de toute gouttelette de graisse.

Les cellules de Kupffer sont légèrement hypertrophiées; on note surtout en les observant un très grand nombre de mitoses.

On ne constate aucune ébauche de congestion. La lumière des capillaires est virtuelle et on ne voit entre les cellules hépatiques

aucune hématie. De même, on ne trouve aucune réaction des espaces portes.

On voit, au contraire, des lésions artérielles considérables. L'endothélium est tuméfié et ses cellules font une saillie dans la lumière

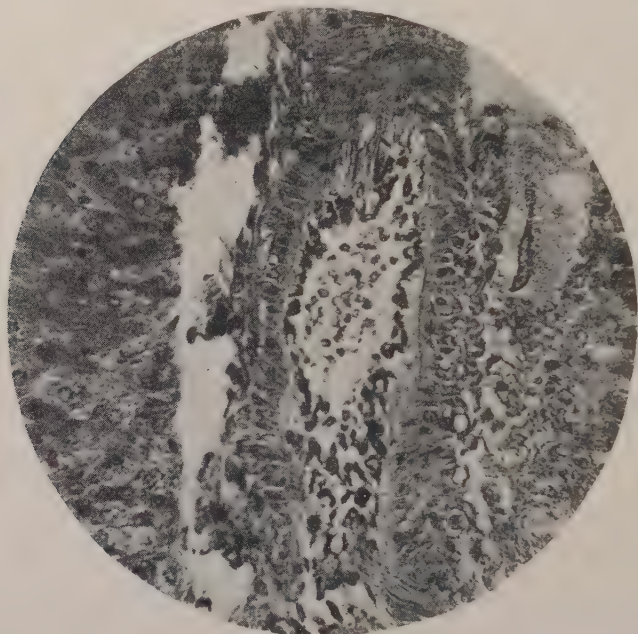


FIG. 5.

Foie du cobaye 41/77

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/5 cc.
d'huile phosphorée à 1/2.500. Mort le 10^{me} jour.)
Endothéliite artérielle desquamative.

vasculaire. Certaines paraissent pédiculées et sur quelques branches artérielles on voit une partie de la lumière occupée par des cellules libres tassées les unes contre les autres, provenant vraisemblablement de la desquamation endothéliale (fig. 5).

Voici donc un animal chez lequel l'injection dans le pédicule hépatique de 0 mg. 08 de phosphore a fait perdre, en dix jours, 35 % de son poids. Lorsqu'à ce moment il mourut, on put constater une hépatite diffuse sans aucune lésion d'autres organes. Cette hépatite était essentiellement cytolytique et, très accessoirement, grasseuse.

On peut même quelquefois observer une hépatite pure, sans aucune stéatose :

COBAYE 48/47. 420 grammes.

7 octobre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/10^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 04 de phosphore.

11 octobre. — Le poids de l'animal est tombé à 340 grammes. On constate une albuminurie importante.

15 octobre (8^e jour). — L'animal est sacrifié.

On ne constate aucune lésion appréciable macroscopiquement.

Examen histologique du foie :

On est frappé par l'extraordinaire degré de la cytolyse. Celle-ci prédomine dans la région centro-lobulaire, mais est généralisée à la totalité des lobules.

Dans les centres des lobules, la cytolyse est telle que, non seulement les cellules n'ont plus que quelques fragments protoplasmiques reliant le noyau à la membrane, mais encore que certaines sont totalement vidées. Les noyaux, ici, sont loin d'être indemnes et certains ont une affinité tinctoriale diminuée tandis que d'autres sont petits, pyknotiques. Dans certaines cellules, on ne voit plus que des restes nucléaires et, dans d'autres, toute trace de noyau a disparu. Enfin, la membrane de quelques cellules a éclaté et l'intérieur de celles-ci est alors en communication.

Dans la partie péri-portale des lobules, la cytolyse est à peu près de même degré que dans la région centro-lobulaire du protocole précédent. On remarque un très grand nombre de cellules à double noyau.

Les imprégnations osmiques montrent l'absence à peu près complète de graisse. C'est à peine si, sur une dizaine de champs, on trouve une cellule occupée par des gouttelettes graisseuses.

On note une légère réaction kupfférienne.

La lumière des capillaires est virtuelle et les membranes cellulaires sont accolées les unes aux autres. Il n'y a ni dilatation veineuse, ni la moindre infiltration hématique.

Les endothéliums artériels sont très tuméfiés, analogues à ceux du protocole précédent.

Le foie dont on a lu le compte rendu histologique présentait, par conséquent, une hépatite cytolytique pure et d'une exceptionnelle intensité. Il n'y avait pas la moindre association d'hépatite graisseuse.

Enfin, plus rarement, l'action du phosphore injecté dans le

pédicule hépatique est moins brutale et on assiste à la constitution de lésions d'un type tout différent :

COBAYE 48/51. 345 grammes.

9 octobre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/1.000^e, soit 0 mgr. 05 de phosphore.

11 octobre. — 320 grammes. Pas d'albuminurie.

26 octobre. — 260 grammes.

28 octobre (19^e jour). — L'animal est trouvé mort. Dans les urines prélevées sur le cadavre, on trouve une importante quantité d'albumine.

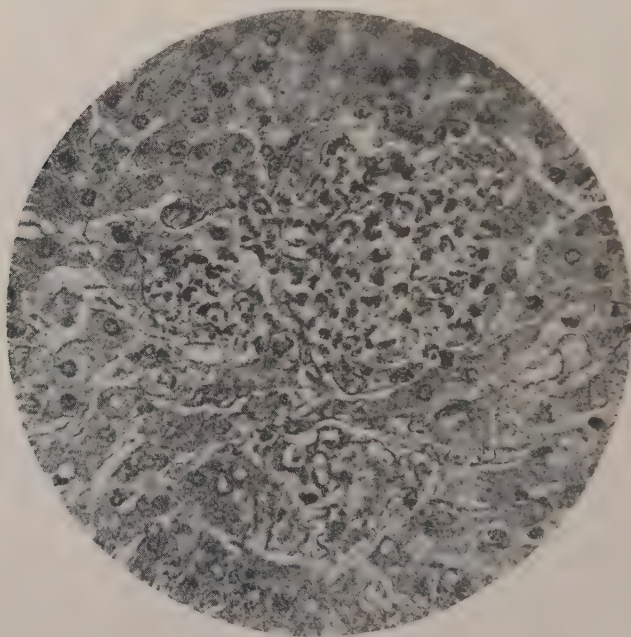


FIG. 6.

Foie du cobaye 48/51

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/20 cc. d'huile phosphorée à 1/1.000. Mort le 19^{me} jour).
Nécrose insulaire avec infiltration de polynucléaires.

A l'autopsie, on note la coloration violacée du foie et des reins.

Examen histologique du foie :

On constate une importante dilatation des veines sus-hépatiques, qui sont gorgées de sang.

Entre les travées hépatiques, les capillaires sont élargis et bourrés de nombreuses hématies.

Quant aux cellules parenchymateuses, elles paraissent absolument normales. Les imprégnations osmiques, en particulier, montrent une absence complète de graisse.

Enfin, les cellules de Kupffer sont légèrement hypertrophiées.

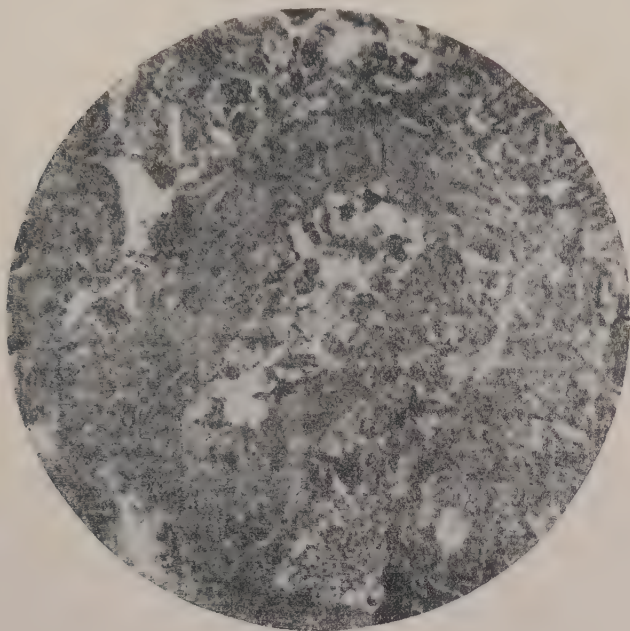


FIG. 7.

Foie du cobaye 48/51

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/20 cc.
d'huile phosphorée à 1/1.000. Mort le 19^{me} jour.)
Endothéliite artérielle.

Contrastant avec ce parenchyme hépatique, qui est normal, en dehors d'une certaine congestion, on trouve quelques îlots nécrotiques. Ceux-ci sont situés en plein parenchyme, entre le centre et la périphérie des lobules. Dans ces îlots, les contours des cellules hépatiques hypercolorées sont difficilement reconnaissables; on distingue quelques noyaux pycnotiques. Ces plages très petites sont bourrées de polynucléaires (fig. 6). La limite des îlots de nécrose est très nette et à ce niveau on constate un arrêt de l'infiltration hématique, tandis que quelques polynucléaires se voient entre les travées hépatiques saines, autour des îlots.

Les branches artérielles sont le siège d'un processus d'endothéliite très accentué (fig. 7). Autour des espaces portes, on constate, enfin, une infiltration de quelques cellules allongées d'aspect fibroblastique.

En somme, chez cet animal a été réalisée une hépatite insulaire diffuse. L'atteinte parenchymateuse était strictement limitée à ces îlots. En dehors de ceux-ci, le parenchyme était normal et seulement congestionné. C'est un type d'hépatite que nous aurons d'ailleurs souvent l'occasion de rencontrer. Nous ne l'avons obtenu qu'exceptionnellement par injection phosphorée dans le pédicule hépatique. Ce mode d'injection produit, en effet, des lésions plus grossières, atteignant l'ensemble du parenchyme hépatique, et dans lesquelles la note stéatosique est ordinairement prédominante.

D'une façon générale, on voit, par conséquent, que l'injection dans le pédicule hépatique d'une dose de phosphore inférieure de 50 à 100 fois à la dose toxique a toujours réalisé une hépatite rapidement mortelle. Mais il s'en faut que les lésions ainsi produites aient eu un caractère univoque. Des types très différents ont été réalisés. Nous en avons décrit trois des plus marquants : l'hépatite graisseuse, l'hépatite cytolytique et l'hépatite insulaire. L'intensité du premier type a été spécialement accusée.

Par conséquent, l'étude de ces premiers protocoles montre déjà que l'action sur les nerfs du foie d'une substance déterminée réalise des lésions variables. Il n'y a donc pas de spécificité d'un toxique, pour un type de lésion déterminée. Il y a seulement une tendance d'un toxique à produire des lésions d'un certain type. Pour le phosphore, on peut noter une tendance à réaliser une hépatite graisseuse. Cela s'accorde d'ailleurs avec les notions classiques concernant l'action du phosphore sur le foie. La particularité essentielle de nos expériences est que les lésions ordinairement obtenues peuvent être réalisées avec des doses bien moindres, lorsqu'on les fait agir sur le système nerveux hépatique.

2° INJECTION PÉRI-SPLANCHNIQUE

L'injection au contact des splanchniques d'huile phosphorée aux mêmes doses que précédemment a fourni des résultats bien différents.

Nous n'avons jamais observé par cette voie les hépatites rapidement mortelles que nous venons de décrire. Le processus pathologique est toujours resté moins brutal, les lésions parenchymateuses moins nettes et la mort de l'animal n'a pas été constante. Enfin nous n'avons jamais obtenu de dégénérescences graisseuses égales à celles que nous avons réalisées par injection dans le pédicule hépatique.

Un bon exemple du type réactionnel observé par injection péri-splanchnique est fourni par le protocole suivant :

COBAYE 4/79.

20 avril. — Injection au contact du splanchnique gauche, de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

L'animal, après cette injection, ne présente pas de troubles pathologiques évidents. Il n'eût jamais d'albuminurie.

5 juin (46^e jour). — Mort de l'animal.

L'autopsie pratiquée presque immédiatement après la mort, ne montra aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie :

On note souvent une dilatation extrêmement marquée des capillaires, dont la largeur atteint ou excède celle des travées hépatiques. Souvent même, ces dernières apparaissent disloquées. Ces capillaires distendus sont gorgés d'hématies.

On constate d'autre part une hypertrophie manifeste des cellules de Kupffer.

Quant aux cellules parenchymateuses, bien qu'elles soient un peu écrasées par la congestion des capillaires, elles paraissent absolument normales et en particulier ne contiennent point de graisse.

On note d'autre part une grosse dilatation des veines, d'où partent en rayonnant les capillaires gorgés de sang. Cette dilatation porte à la fois sur les veines portes et sur les veines sus-hépatiques.

Il existe un certain degré de tuméfaction des endothéliums artériels.

Enfin, autour de tous les espaces portes, on voit une quantité importante de cellules rondes, d'aspect lymphoïde, sans fibres conjonctives, ni fibroblastes bien nets.

Chez cet animal, par conséquent, les lésions hépatiques ont consisté surtout en une grosse congestion et une réaction mésenchymateuse : cette dernière a été réalisée par une importante hyperplasie kupfférienne et la constitution d'îlots lymphoïdes. Lorsque l'animal est mort, 46 jours après l'injection,

ces derniers étaient restés au stade purement lymphoïde ; il ne s'agissait encore que d'un début de réaction conjonctive.

Tout à fait analogue sont les résultats obtenus par injection au contact du splanchnique droit :

COBAYE 44/25.

9 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

Au cours de plusieurs examens pratiqués entre cette date et celle de la mort, on constate toujours une albuminurie massive.

10 juin (32^e jour). — Mort de l'animal.

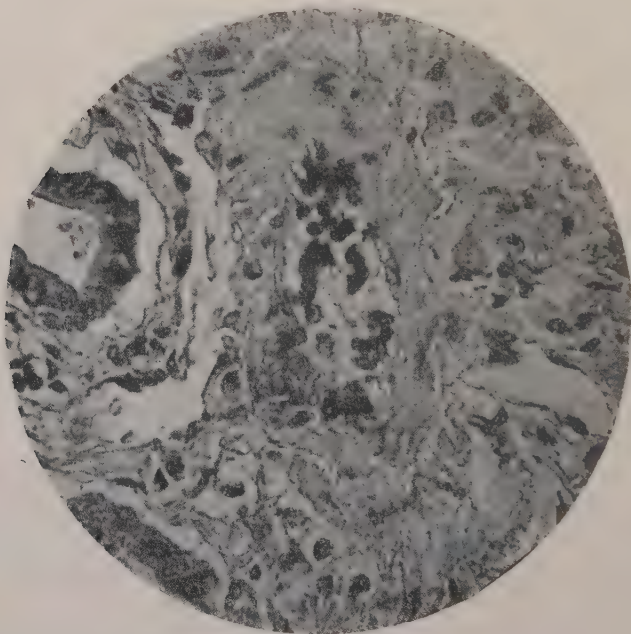


FIG. 8.

Foie du cobaye 44/25

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'huile phosphorée à 1/2.500. Mort le 32^{me} jour). Endothéliite artérielle.

O ne voit à l'autopsie aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie :

On est frappé par le degré considérable de dilatation des capil-

laïres, qui, bourrés de globules rouges, écartent et disloquent les travées cellulaires.

Sur le bord de ces capillaires, les cellules de Kupffer, très hypertrophiées, forment une saillie importante.

Entre les sinusoides dilatés, les cellules parenchymateuses apparaissent entièrement normales, sans atteinte de leur protoplasme, ni de leur noyau, sans dépôts de graisse.

Les veines sus-hépatiques sont considérablement dilatées. Les veines portes le sont beaucoup moins.

Les artères sont le siège de lésions importantes. Sur certaines, on voit une tuméfaction et une pédiculisation des cellules endothéliales. Sur d'autres, dont l'atteinte est plus avancée, les cellules de l'endothélium se sont complètement détachées de la paroi artérielle. La lumière de l'artère est presque entièrement comblée de cellules rondes isolées les uns des autres, dont l'origine est manifestement la desquamation endothéliale (fig. 8).

Autour des espaces portes, on note une infiltration cellulaire assez marquée. Peu de cellules ont un aspect lymphoïde. La plupart sont allongées et ont une morphologie fibroblastique nette. En certains points, on voit entre elles quelques travées de collagène.

On voit que chez cet animal, comme chez le précédent, la lésion hépatique produite a consisté en une congestion intense et en la formation d'un début de sclérose. Ici, ces deux éléments sont encore plus marqués et, notamment, on a eu de véritables îlots lympho-conjonctifs. *Il convient de noter, d'autre part, l'intensité de l'endothéliite artérielle.* C'est là une lésion constante chez nos animaux et nous insistons sur elle dans les cas, comme celui-ci, où elle atteint un degré extrême.

Dans le but d'augmenter la réaction conjonctive, nous avons chez certains animaux tenté de prolonger la durée du processus pathologique. Pour cela lorsque les troubles pathologiques semblaient terminés, c'est-à-dire après disparition de l'albuminurie et retour du poids à la normale, nous avons refait une injection analogue à la précédente. Nous n'avons pas obtenu le résultat que nous escomptions et n'avons pu augmenter l'importance des îlots lympho-conjonctifs.

Tel est le cas de l'animal suivant :

COBAYE 41/78. 300 grammes.

3 août. — Injection au voisinage du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

L'animal ne présente pas d'albuminurie. Son poids s'abaisse progressivement; le 23 septembre, il est tombé à 260 grammes.

6 octobre. — L'animal pèse 325 grammes. Injection autour du splanchnique gauche de 1/10^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 04 de phosphore.

11 octobre. — Le poids de l'animal est tombé à 255 grammes. Il n'a pas d'albuminurie.

26 octobre. — Le poids est remonté à 300 grammes.

10 décembre (129^e jour). — L'animal est trouvé mort. L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie :

On note essentiellement une énorme dilatation des capillaires. Les travées hépatiques sont disloquées par l'engorgement des globules rouges qui distendent les sinus. Les veines hépatiques s'associent à la dilatation de capillaires.

Les cellules hépatiques sont entièrement normales.

L'imprégnation osmique montre sur un nombre infime de cellules l'existence de quelques gouttelettes de graisse.

L'hypertrophie des cellules de Kupffer est très modérée.

Les veines portes sont de dimensions sensiblement normales. L'endothélium des artères est légèrement tuméfié.

Autour des espaces portes, on note une légère couronne de cellules arrondies. Il s'agit d'îlots lymphoïdes très peu accentués, sans développement de tissu conjonctif.

L'animal dont on vient de lire le protocole a très peu réagi à l'injection péri-splanchnique d'huile phosphorée. Sans présenter véritablement d'amaigrissement, il a eu une stabilisation de son poids qui, chez un animal aussi jeune, témoignait d'un état général précaire. Il est mort le 129^e jour après l'opération, sans qu'il soit certain que les lésions hépatiques provoquées aient été la cause de sa mort. A l'examen du foie, en effet, on ne notait guère qu'une congestion importante, sans aucune lésion parenchymateuse.

Dans certains cas, d'ailleurs, malgré la répétition des injections, on n'assiste à la constitution d'aucune altération hépatique. En voici un exemple, dont l'intérêt vient de ce que l'atteinte splanchnique a eu sa signature dans une albuminurie :

COBAYE 44/14. 340 grammes.

21 juin. — Injection au voisinage du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

L'animal continue à augmenter de poids et pèse 395 grammes le 29 juin. Il n'a pas d'albuminurie à ce moment.

13 juillet (32^e jour). — 455 grammes. Albuminurie.

Laparotomie exploratrice: on ne note rien d'anormal, sauf une tuméfaction de quelques follicules lymphoïdes du cæcum. Injection autour du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e.

Les jours suivants, le poids de l'animal reste stationnaire. Il présente le 18 juillet et le 24 juillet une albuminurie nette.

2 août (45^e jour). — 340 grammes. Pas d'albuminurie.

Nouvelle laparotomie; on ne trouve rien d'anormal. On pratique une biopsie du foie, dont nous allons voir les constatations histologiques.

L'animal subit le 2 août et le 6 octobre, une injection analogue qu'il tolère très bien, sauf une albuminurie transitoire. Il meurt malheureusement le 26 octobre d'une affection intercurrente.

Examen histologique du foie :

Les capillaires ont un volume normal; il n'y a pas de dilatation veineuse.

Les cellules parenchymateuses sont entièrement normales et les cellules de Kupffer ne paraissent pas hypertrophiées.

Les endothéliums artériels sont légèrement tuméfiés.

Il n'y a aucune infiltration lymphoïde autour des espaces portes.

L'intérêt de ce protocole est de fournir un exemple d'animal chez lequel l'injection d'huile phosphorée au voisinage du splanchnique a déterminé une réaction rénale certaine, prouvée par l'albuminurie qui suivit chaque injection, ainsi qu'une réaction du tissu lymphoïde intestinal, constatée par la laparotomie exploratrice, sans qu'aucune altération hépatique se constitua. La tuméfaction des endothéliums artériels représenta la signature élémentaire de l'atteinte sympathique. Mais aucune modification épithéliale ou mésenchymateuse ne fut constatée dans ce foie. On voit, par conséquent, que la voie splanchnique est peu sensible pour l'intoxication phosphorée et que, chez certains animaux, elle ne produit aucune lésion hépatique.

Nous avons dit que, d'une façon générale, nous n'observions pas, après injection péri-splanchnique d'huile phosphorée, de lésions du parenchyme hépatique lui-même. Cette règle souffre quelques exceptions, comme le montre le protocole suivant :

COBAYE 44/54. 360 grammes.

8 juin. — Injection au voisinage du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/10.000^e, soit 0 mgr. 005 de phosphore.

Après une légère chute de poids, l'animal reprend une courbe pondérale normale. Il ne présente pas d'albuminurie.

25 juin (17^e jour). — 375 grammes. Laparotomie: on ne note rien d'anormal. Injection péri-splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/5.000^e, soit 0 mgr. 01 de phosphore.

A ce moment encore, après une légère chute de poids, la courbe pondérale de l'animal remonte. Il ne présente toujours pas d'albuminurie.

24 juillet (46^e jour). — 455 grammes. Laparotomie: rien d'anormal au point de vue macroscopique. On pratique une biopsie hépatique.

La suite de l'évolution de l'animal ne put être observée, car il mourut quelques jours plus tard, le 29 juillet, dans des conditions qui empêchèrent une autopsie satisfaisante.

Examen histologique du foie prélevé par biopsie :

On constate une clarification importante du parenchyme des cellules hépatiques, dont certaines ont un aspect franchement cytolytique, le noyau n'étant réuni à la membrane cellulaire que par quelques étroites bandes de protoplasme. Au sein de ces cellules, les imprégnations osmiques montrent l'existence d'assez nombreux mais minuscules points de graisse. On ne note pas d'altération nucléaire.

Les capillaires hépatiques sont écrasés; il n'y a pas d'infiltration de globules rouges entre les membranes cellulaires qui paraissent accolées l'une contre l'autre.

Les cellules de Kupffer sont de dimension normale.

Les veines portes et sus-hépatiques ont un diamètre normal. Les endothéliums artériels sont légèrement tuméfiés.

Autour des espaces portes, on note quelques cellules lymphoïdes, certaines arrondies, d'autres allongées, mais on ne voit pas de collagène autour d'elles.

Un tel protocole constitue un exemple d'hépatite cytolytique d'évolution subaiguë. Il faut noter en effet que l'aspect du foie que nous avons décrit a été constaté par biopsie, 46 jours après l'intervention, chez un animal semblant en parfaite santé. Il s'agit donc là de lésions hépatiques discrètes, dont l'évolution n'aurait peut-être pas été mortelle. Il faut noter d'autre part, l'existence d'un début de réaction conjonctive, sous forme de discrets îlots lymphoïdes. Mais, répétons-le, les altéra-

tions parenchymateuses comme celles que nous venons de décrire restent l'exception.

Les lésions que nous avons obtenues par injection péri-splanchnique de phosphore ont, assez souvent, diffusé à bien d'autres organes que le foie. Nous avons déjà signalé les lésions rénales constatées anatomiquement et s'étant révélées par une albuminurie plus ou moins massive. Moins fréquemment nous avons observé des lésions digestives. Le protocole suivant en est un exemple :

COBAYE 45/47. 415 grammes.

Cet animal avait eu le 5 juin une injection sous-cutanée de 1 cc. d'huile phosphorée à 1/2.000^e, soit 0 mgr. 5 de phosphore, qu'il avait parfaitement toléré, sans perte de poids ni albuminurie.

15 juin. — Injection péri-splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 02 de phosphore.

L'animal meurt le lendemain.

A l'autopsie, on trouve un foie d'apparence normale, mais, sur l'estomac quelques points de nécrose hémorragique. On note d'autre part, d'importantes lésions du gros intestin prédominant sur le cæcum et consistant en une tuméfaction congestive des follicules clos et en de vastes ulcérations nécrotiques et hémorragiques.

Examen histologique du foie :

On constate un certain degré de dilatation des veines sus-hépatiques et des capillaires.

Les cellules hépatiques sont profondément altérées. La plupart sont le siège d'une cytolyse protoplasmique d'ailleurs minime. Mais en certaines zones mal circonscrites, on note des cellules à noyau pycnotique et certaines dont les bords sont peu nets et ont perdu leur noyau. Dans ces zones nécrotiques, on voit apparaître quelques polynucléaires qui restent peu nombreux et ne sortent pas des capillaires. La coloration osmique montre l'absence totale de graisse.

Les cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées.

L'endothélium artériel est tuméfié.

Il n'y a pas d'infiltration lympho-conjonctive dans les espaces portes.

En somme, cet animal a réagi d'une façon anormalement violente à l'injection d'huile phosphorée dans le pédicule hépatique. Il a présenté un grand syndrome toxique sympathique, dans lequel l'élément gastro-intestinal a été spécialement mar-

qué. La mort en a été le résultat dans les 24 heures. Au milieu de ce syndrome sympathique, on constate un élément hépatique important : c'est une hépatite suraiguë de type intermédiaire entre l'hépatite cytolytique et l'hépatite à nécrose insulaire.

Il est très possible que l'explication de cette réaction anormalement violente de l'animal doive être rattachée au fait que l'animal avait eu, dix jours auparavant, une injection sous-cutanée de phosphore. Cette première agression toxique n'avait déterminé aucun trouble parce que la dose était trop faible pour la voie générale. Mais elle avait pu préparer l'organisme du cobaye et déterminé chez lui une intolérance acquise au phosphore.

Tout à fait analogues sont les résultats obtenus chez le lapin. Ici encore les susceptibilités individuelles sont importantes, mais dans l'ensemble les résultats sont aussi nets.

Dans certains cas l'injection péri-splanchnique d'huile phosphorée a déclenché une hépatite à évolution rapidement mortelle. Tel est le cas de l'animal suivant :

LAPIN 62.

19 avril. — Injection au voisinage du splanchnique droit de 1/10^e cc. d'huile phosphorée à 1/2.500^e, soit 0 mgr. 04 de phosphore.

23 avril (5^e jour). — Mort de l'animal qui n'a jamais présenté d'albuminurie.

A l'autopsie, on est frappé par la couleur du foie. Celui-ci, qui au moment de l'intervention était d'aspect normal, est maintenant très pâle et truffé, tant en surface qu'à la coupe, de points franchement jaunes. Les autres organes paraissent normaux.

Examen histologique du foie :

On constate une dilatation considérable, mais régulière des capillaires dont la largeur atteint ou dépasse celle des travées hépatiques. Ces dernières très écartées l'une de l'autre ne sont pas disloquées et les lobules ont un aspect rayonnant remarquablement régulier. Dans les capillaires, outre les nombreux globules rouges, on constate une quantité importante de polynucléaires. On y voit, d'autre part, une hypertrophie extrêmement marquée des cellules de Kupffer.

Les cellules parenchymateuses sont d'aspect très différent suivant les endroits. En certains points, elles paraissent absolument normales. Au contraire, en certaines plages, on constate une dimi-

nution considérable de l'affinité tinctoriale des noyaux, qui peuvent arriver à n'être plus visibles. Les limites de ces îlots sont très peu précises. L'infiltration de polynucléaires n'est pas plus marquée dans ces zones.

Les imprégnations osmiques montrent une importante stéatose. Celle-ci est assez diffuse, mais est, toutefois, nettement prédominante dans la zone centro-lobulaire. A ce niveau, les diverses cellules contiennent plusieurs grosses vacuoles graisseuses. La graisse débordé d'ailleurs les cellules et on trouve des gouttelettes dans les capillaires. On en voit aussi dans les cellules kupffériennes.

L'endothélium des artères est nettement tuméfié et ses cellules font saillie dans la lumière du vaisseau.

On ne constate pas d'infiltration lympho-conjonctive nette autour des espaces portes.

Chez cet animal, par conséquent, l'injection d'une dose minime de phosphore (0 mg. 04) au contact du splanchnique droit a déclenché une hépatite suraiguë qui a amené la mort en quatre jours. Cette hépatite est d'un type complexe : il s'y associe, en effet, une nécrose insulaire et une dégénérescence graisseuse. Ces lésions parenchymateuses vont de pair avec une congestion extrêmement marquée et une réaction endothéliale et kupfférienne très nette.

Des doses bien inférieures encore de phosphore peuvent amener la mort de l'animal, en donnant d'ailleurs des lésions hépatiques moins intenses :

LAPIN 15.

28 mai. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile phosphorée à 1/10.000, soit 0 mgr. 005 de phosphore.
10 juin (14^e jour). — Mort de l'animal qui n'a jamais présenté d'albuminurie.

L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie :

On note une importante dilatation des capillaires qui écartent, mais, en même temps, désorganisent les travées hépatiques. Ici encore, on trouve dans les capillaires, non seulement des hématies, mais aussi de nombreux polynucléaires.

On constate, d'autre part, une hypertrophie considérable des cellules de Kupffer, dont certaines ont des dimensions approchant des cellules parenchymateuses. Quelques cellules de Kupffer ont un aspect franchement macrophagique et sont chargées de pigments.

Quant aux cellules hépatiques elles-mêmes, elles semblent très

peu touchées. C'est à peine si on relève chez certaines quelques altérations nucléaires.

Enfin, les endothéliums artériels sont le siège de lésions très avancées. Dans presque toutes les artères, l'endothélium a entièrement desquamé et la lumière du vaisseau est presque oblitérée par des cellules mononucléées d'origine vraisemblablement endothéliale.

Il n'y a pas de réaction lympho-conjonctive péri-portale.

Chez ce lapin, l'injection de 0 mg. 005 de phosphore a donc amené la mort en 14 jours. Les lésions hépatiques ont presque entièrement frappé le système réticulo-endothélial, tant dans sa partie endothéliale que dans sa partie kupfférienne. Au contraire, l'élément parenchymateux a été presque entièrement respecté. C'est là un type d'hépatite bien particulier. Ordinairement l'atteinte réticulo-endothéliale, qui est constante, est associée à une atteinte parenchymateuse. Il est rare que la dissociation soit aussi grande que chez le lapin dont on vient de lire le protocole.

Il s'en faut d'ailleurs que l'injection péri-splanchnique d'huile phosphorée à très faible dose soit toujours mortelle chez le lapin et, à maintes reprises, les animaux ont survécu ou n'ont pas présenté de lésions nettes. D'autres fois, nous avons trouvé une réaction conjonctive importante, mais comme il s'agissait souvent d'animaux atteints de coccidiose, nous n'avons pas cru pouvoir en faire état. Nous avons donné les deux protocoles précédents pour montrer que, comme le cobaye, le lapin peut, avec une dose minime de phosphore, présenter une hépatite des plus nettes qui est parfois mortelle.

Les résultats obtenus par injection péri-splanchnique sont, comme on a pu le constater, assez différents de ceux que nous a donné l'injection dans le pédicule hépatique.

D'une façon générale, l'atteinte hépatique a été moins sévère. Nous avons rarement constaté de grandes hépatites cytolytiques ou graisseuses : les protocoles dans lesquels on les observe restent l'exception. D'autre part, dans un certain nombre de cas, il ne semble pas que la mort ait été due à la lésion hépatique : c'est que l'action du phosphore sur le splanchnique est très diffuse et les animaux peuvent mourir d'un grand syndrome d'intoxication sympathique, sans que

les altérations hépatiques soient prononcées. Les autres lésions viscérales, l'atteinte rénale notamment, peuvent prendre le pas sur la lésion hépatique.

Aussi dans la majorité des animaux dont on a lu le protocole, on a assisté à la constitution d'une hépatite subaiguë, dans laquelle l'élément parenchymateux restait discret. Cela nous a permis d'étudier plus commodément deux éléments de cette réaction hépatique. L'un est conjonctif et, même chez les animaux ayant été tenus longtemps en observation, il est toujours resté discret. L'autre est réticulo-endothélial et nous avons donné des exemples dans lesquels il était d'une intensité toute spéciale. Dès maintenant, nous insistons sur son existence, nous réservant d'y revenir et d'envisager la place qu'on peut lui assigner dans la pathogénèse de ces hépatites.

II. — Injections d'alcool

Les constatations que nous avons faites chez les animaux sur lesquels nous avons pratiqué des injections péri-splanchniques d'alcool sont tout spécialement démonstratives. Comme nous l'avons dit plus haut, nous nous sommes servis de solution contenant 10 à 40 % d'alcool éthylique ; de ces solutions nous n'injections que 1/20 à 1/10 cc. On voit que cela représente une quantité absolument infime d'alcool, variant entre 0 cgr. 5 et 4 cgr. On ne saurait dans ces conditions parler d'une toxicité du produit que nous injections. Il s'agit bien d'une réaction spéciale du sympathique sous l'influence de l'irritation créée par le dépôt d'une dose infinitésimale du produit.

Certes, une objection pourrait nous être faite. On pourrait supposer que l'alcool, que nous avons mis au contact des nerfs, a eu une action destructive sur les fibres nerveuses. Nos expériences seraient dans ces conditions de simples épreuves d'énervation hépatique. Si l'alcool à 10° ou à 40° avait une telle action sur les fibres sympathiques, l'alcool à 90° devrait avoir une influence encore beaucoup plus nette. Donc si nos constatations expérimentales étaient produites par la destruction des nerfs du foie, des résultats de même ordre et même plus nets devraient être obtenus par l'alcool à 90°.

Or, il n'en est rien, l'injection d'alcool à 90° produit sans doute la destruction des fibres au contact desquelles il est introduit, mais aucun trouble clinique ou anatomique analogue à ceux que nous rapportons n'est constatable. On conçoit d'ailleurs qu'en détruisant certaines fibres sympathiques, on ne peut obtenir la réaction spéciale de ces fibres. Nous donnons à l'appui de ces constatations un protocole justificatif :

COBAYE 44/62. 295 grammes.

26 mai. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20° cc. d'alcool à 90°.

27 mai. — 260 grammes. Diarrhée importante. Hypothermie à 36°5.

28 mai. — 245 grammes. Persistance de la diarrhée. La température est revenue à la normale (38°8).

30 mai. — 250 grammes. Fin de la diarrhée. Pas d'albuminurie. Température à 39°3.

16 juin. — 330 grammes. Pas d'albuminurie.

29 juin. — 365 grammes. Pas d'albuminurie.

3 août (76° jour). — 420 grammes. Pas d'albuminurie. On pratique une laparotomie exploratrice, qui ne montre rien d'anormal et on fait une nouvelle injection d'alcool à 90°, cette fois au contact du splanchnique droit.

13 août. — 395 grammes. Pas d'albuminurie.

29 août (96° jour). — 415 grammes. Pas d'albuminurie.

L'animal, bien portant, est sacrifié. L'autopsie est entièrement négative.

Examen histologique du foie :

L'aspect du foie est entièrement normal.

Les travées sont régulièrement disposées. Elles sont tantôt appliquées les unes contre les autres, tantôt séparées par un fin espace sans globules.

Les cellules sont entièrement normales et dépourvues de graisse.

Les cellules de Kupffer sont de taille normale.

On ne constate ni altération vasculaire, ni infiltration péri-portale.

Le cobaye, dont on vient de lire le protocole, constitue un très bon exemple de l'innocuité à l'égard du foie des injections péri-splanchniques d'alcool à 90°. Après l'injection au contact du splanchnique gauche, il a légèrement maigri et a présenté de la diarrhée ; il est vraisemblable que ces troubles ont été causés par la paralysie splanchnique. Puis l'animal, dès le

troisième jour, s'est complètement rétabli. Deux mois et demi après, nous avons fait au contact du splanchnique droit une injection analogue. Aucun trouble n'en est résulté. Quand nous avons sacrifié l'animal, enfin, au commencement du quatrième mois, nous avons trouvé un foie intégralement sain.

Ce protocole constitue un exemple pris parmi de nombreux animaux ayant subi l'injection d'alcool fort. Tous sont superposables. Il est évident par conséquent que la destruction chimique des nerfs splanchniques est absolument incapable de réaliser les gros troubles que nous avons obtenus avec l'alcool faible.

C'est maintenant ces résultats que nous allons envisager, en les classant, ici encore, d'après le lieu d'introduction.

1° INJECTION PÉRI-SPLANCHNIQUE DROITE

L'injection d'alcool faible au voisinage du splanchnique droit s'est montrée d'une remarquable nocivité à l'égard du foie. Presque toujours la mort s'est produite dans les six premiers jours et l'autopsie a permis de constater des lésions hépatiques importantes.

Voici un bon exemple d'hépatite suraiguë :

COBAYE 44/27. 600 grammes.

11 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/20° cc. d'alcool à 20°.

12 mai. — 555 grammes. Pas d'albuminurie.

13 mai (3^e jour). — Mort de l'animal.

L'autopsie montre un foie très pâle, jaunâtre. On trouve, d'autre part, deux plaques de Peyer hypertrophiées.

Examen histologique du foie :

On est frappé par la dilatation considérable des capillaires. Ceux-ci ont une largeur qui égale et, le plus souvent, dépasse celle des travées. Ces dernières paraissent, d'ailleurs, comprimées et étirées par la dilatation des sinus; elles sont très souvent disloquées et leur disposition rayonnée est méconnaissable. Ces capillaires sont occupés par des globules rouges et par quelques polynucléaires; cela pourtant n'est point constant et, en d'autres endroits, ils paraissent vides, ou encore on voit dans leur intérieur une substance anhiste, vaguement réticulée qui semble être de l'œdème.

On note d'autre part une hypertrophie très marquée des cellules de Kupffer.

Quant aux cellules hépatiques, leur protoplasme apparaît normal, ainsi que leurs noyaux. Mais on voit dans leur intérieur un nombre important de vacuoles graisseuses. Presque toutes les cellules ont une ou plusieurs vacuoles; dans certaines, la majeure partie du corps cellulaire est occupée par la graisse. Il n'y a qu'un très petit nombre de cellules qui en soit exempt. La distribution de cette stéatose est très mal systématisée: on ne voit pas nettement de prédominance centro-lobulaire (fig. 9).

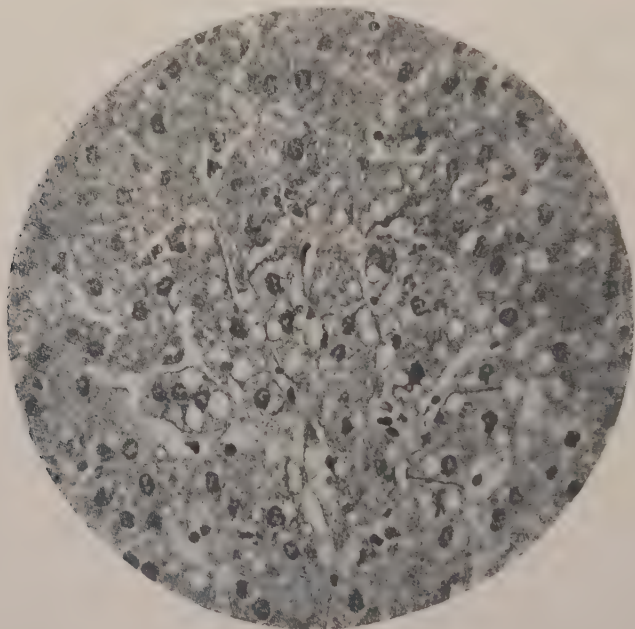


FIG. 9.

Foie du cobaye 44/27

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'alcool à 20°. Mort le 3^{me} jour.) Stéatose hépatique.

L'endothélium des artères est tuméfié et desquamé par endroits.

Les veines sont très dilatées.

Il n'y a aucune infiltration lympho-conjonctive péri-portale.

Ainsi, chez ce cobaye, l'injection au contact du splanchnique gauche a déterminé une hépatite suraiguë qui a amené la mort au bout de deux jours. C'était une hépatite graisseuse

d'une intensité remarquable accompagnée d'une congestion sanguine et œdémateuse extrêmement accusée. Ces lésions hépatiques ont été presque isolées et, en dehors de la prolifération du tissu lymphoïde intestinal, on ne trouvait pas d'autre signature de l'atteinte sympathique. Cet animal est donc mort en 48 heures d'une hépatite suraiguë déterminée par l'injection de 1/20^e cc. d'alcool à 20°.

D'autres fois, la réaction sympathique s'est moins strictement localisée sur le foie. Voici, par exemple, un protocole dans lequel, à côté d'une hépatite suraiguë, on a constaté une atteinte gastrique et rénale très marquée.

COBAYE 44/52. 340 grammes.

24 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

25 mai (2^e jour). — Le poids est tombé à 280. L'animal est hypothermique (37°). Au moment où il allait mourir il est sacrifié.

A l'autopsie on trouve un foie très pâle.

On constate, d'autre part, sur la muqueuse gastrique quatre ulcérations à fond hémorragique, à contours irréguliers, dont les dimensions moyennes sont de 3 mm. sur 1 mm.

On ne voit pas de lésion intestinale, en particulier ni plaques de Peyer, ni follicules clos. Mais on trouve dans le mésentère de très gros ganglions iléo-cæcaux, d'aspect hémorragique.

Les reins sont très rouges, violacés.

L'urine trouvée dans la vessie contient une dose massive d'albumine.

Examen histologique du foie :

L'altération dominante est ici la cytolyse du protoplasme cellulaire. Cette lésion ne frappe pas uniformément toutes les cellules. Celles de la périphérie lobulaire ont seulement un protoplasme granuleux; mais, à mesure qu'on s'approche du centre des lobules, des lacunes se forment dans le protoplasme et certaines cellules situées au voisinage des veines sus-hépatiques sont presque entièrement vidées de leur contenu. Les colorations de la graisse montrent l'absence presque totale de stéatose; c'est à peine si on trouve quelques points de graisse dans quelques cellules.

Les cellules de Kupffer sont notablement hypertrophiées.

Il n'y a aucune dilatation des capillaires, ni aucune infiltration globulaire entre les travées.

Les endothéliums artériels sont légèrement tuméfiés.

Les veines sont de dimensions normales.

Il n'y a pas d'infiltration lympho-conjonctive autour des espaces portes.

Chez cet animal, par conséquent, a été constituée une hépatite de type cytolytique. Mais il est certain que l'hépatite n'a été qu'un élément d'un ensemble morbide complexe, la réaction du sympathique ayant été ici, en même temps, gastrique, ganglionnaire et rénale. Le grand syndrome toxique du sympathique abdominal était réalisé.

Dans d'autres cas, l'atteinte a été moins brutale, les animaux ne sont morts qu'au bout de quelques jours. Nous avons observé des lésions hépatiques d'un type assez différent. Voici tout d'abord un bel exemple d'hépatite à nécroses insulaires :

COBAYE 44/36. 660 grammes.

15 mai. — Injection au voisinage du splanchnique droit de 1/20^e cc. d'alcool à 20°.

20 mai. — 495 grammes. Albuminurie massive.

21 mai (7^e jour). — 485 grammes. Grosse albuminurie.

L'animal est prostré, très hypothermique (34°7).

Au moment où il allait mourir, il est sacrifié.

A l'autopsie, on trouve un foie d'aspect sensiblement normal. A l'estomac, on constate un fin piqueté hémorragique de la muqueuse. L'intestin est normal. Les reins sont très congestifs.

Examen histologique du foie:

L'ensemble du parenchyme est d'aspect normal. Les cellules ont un protoplasme et des noyaux de morphologie normale, prenant bien les colorants.

Entre les travées hépatiques, les capillaires ont leurs dimensions habituelles ; ils ne sont pas dilatés et ne contiennent pratiquement pas de globules. On note une certaine hypertrophie des cellules de Kupffer.

Mais au sein de ce parenchyme paraissant intact, on constate des îlots nécrotiques, dont le diamètre moyen est d'une dizaine de cellules. Ils sont occupés par des polynucléaires serrés les uns contre les autres. Tantôt, ces polynucléaires reposent sur des débris cellulaires informes dont on ne distingue plus les contours, ni les noyaux. Tantôt, toute trace de cellule a disparu et les polynucléaires sont seuls à occuper ce segment de l'îlot. En bordure de la zone nécrosée, on voit quelques cellules à protoplasma fortement acidophile, intensément coloré en rouge. Le noyau de ces cellules prend mal le colorant ; sur certaines, il est peu visible. Ces cellules acidophiles forment une couronne irrégulière autour des îlots nécrotiques ; en certains points, on voit quelques-unes de ces cellules à quelque distance ; en d'autres, au contraire, elles font défaut et le parenchyme sain borde sans transition l'îlot nécrotique.

D'autres îlots de nécrose ont un aspect assez différent. Les cellules y sont réduites à leur membrane, au milieu de laquelle on aperçoit vaguement quelques restes nucléaires. Ces plages ne sont pas occupées par des polynucléaires. C'est autour de l'îlot qu'on constate une couronne de cellules acidophiles avec, entre elles, quelques polynucléaires. On voit également quelques-uns de ces leucocytes dans les capillaires, à quelque distance de ces îlots (fig. 10).

Enfin un troisième type est représenté par la transformation d'un certain nombre de cellules en une plage homogène, se colorant assez fortement, dans laquelle on ne constate plus de vestiges de membrane ou de noyau. Autour de ces plages, on voit

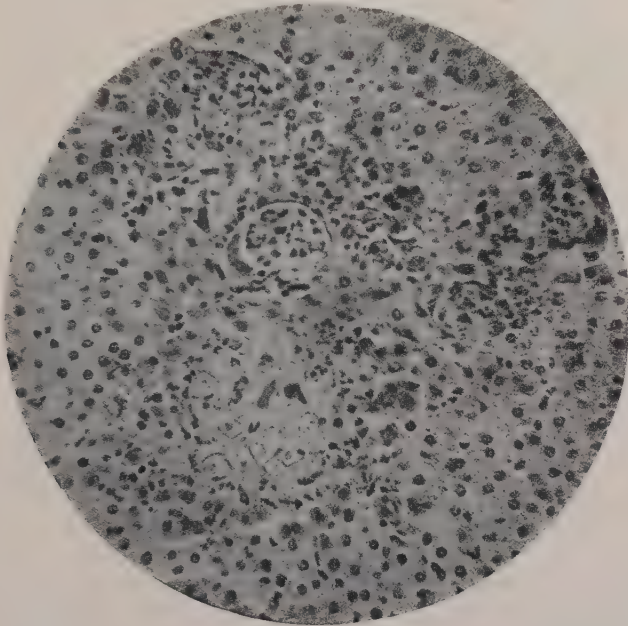


FIG. 10.

Foie du cobaye 44/36

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'alcool à 20°. Mort le 7^{me} jour.) Nécrose insulaire.

la même couronne de cellules acidophiles et de polynucléaires que dans le type précédent, mais plus irrégulièrement constituée.

Les veines ne sont pas dilatées.

Les artères sont le siège d'une importante tuméfaction des

endothéliums, dont les cellules font une saillie notable dans la lumière vasculaire.

Autour des espaces portes, on constate un certain nombre de cellules lymphoïdes. Par endroits, l'infiltration lymphoïde est

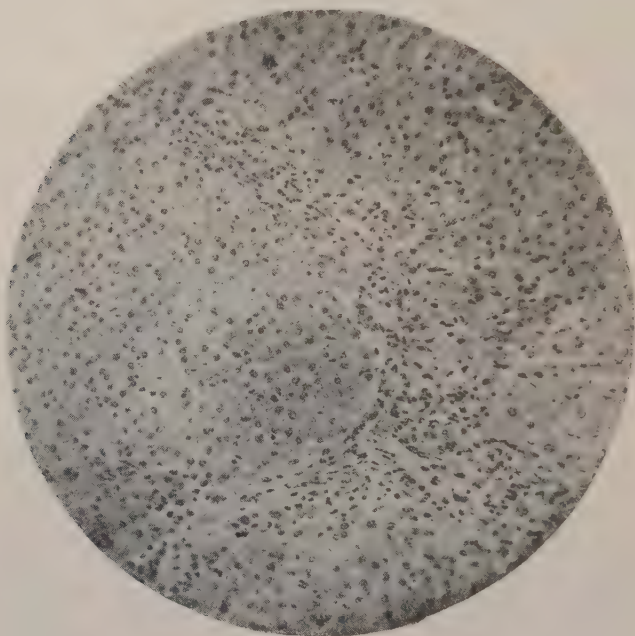


FIG. 11.

Foie du cobaye 44/36

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'alcool à 20°. Mort le 7^{me} jour.) Ilot lympho-conjonctif.

considérable formant une véritable bande entourant plus ou moins complètement les lobules et formant même des ilots lymphoïdes. Ces formations sont constituées par des cellules mononucléées, dont certaines ont une morphologie lymphoïde, d'autres sont très allongées, nettement fibroblastiques. On ne voit pas nettement de fibres collagènes entre elles. Autour de ces ilots, on note quelques cellules acidophiles (fig. 11).

Ainsi, chez cet animal, a été obtenue en six jours une hépatite diffuse unissant deux types différents : d'une part la formation d'ilots nécrotiques, dont nous avons longuement analysé les caractères ; d'autre part, l'apparition d'ilots lympho-

phoïdes et même, peut-on dire, lympho-conjonctifs. Si on ajoute à ces deux termes, la réaction kupfférienne et endothéliale, on voit que les divers tissus hépatiques ont été atteints. Il est, d'autre part, intéressant de noter que cette réaction lympho-conjonctive a été obtenue dans un délai extrêmement bref, en six jours.

Dans certains cas, enfin, bien que l'animal soit mort dans les délais ordinaires, on ne constate pas d'altération parenchymateuse, la réaction semblant se borner au mésenchyme. C'est ce qu'on remarque dans le protocole suivant :

COBAYE 44/42. 470 grammes.

17 mai. — Injection dans le parenchyme droit de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

18 mai. — 425 grammes. Pas d'albuminurie.

20 mai. — 370 grammes. Pas d'albuminurie.

21 mai (5^e jour). — Mort de l'animal.

L'autopsie presque immédiate ne montre pas de modification dans l'aspect du foie.

La muqueuse gastrique apparaît très congestive, avec un fin piqueté hémorragique.

Les autres viscères paraissent normaux.

L'urine trouvée dans la vessie contient une certaine quantité d'albumine.

Examen histologique du foie :

Les capillaires sont distendus par une importante infiltration de globules rouges, sans autres éléments.

Les cellules hépatiques apparaissent absolument normales.

Les cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées.

Les veines sont de dimensions normales.

Les endothéliums veineux sont légèrement tuméfiés.

La lésion la plus nette est constituée par l'apparition d'îlots lymphoïdes péri-portaux. Autour de chaque espace porte, on voit un certain nombre de cellules, dont la plupart sont rondes, d'aspect lymphoïde; un petit nombre seulement est de type fibroblastique; certains des îlots restent arrondis, d'autres prennent un aspect allongé, tendant à enserrer les lobules. On ne voit pas dans l'intérieur de ces îlots de fibres collagènes.

Chez cet animal, par conséquent, l'injection péri-splanchnique d'une quantité infime d'alcool a amené la mort en quatre jours; elle a créé un type d'hépatite essentiellement, sinon purement mésenchymateuse; on ne peut qu'être surpris par

la vitesse avec laquelle les îlots lymphoïdes ont pu se constituer.

En somme, l'injection d'alcool faible au contact du splanchnique droit s'est montrée d'une extraordinaire nocivité pour les animaux et notamment pour leur foie. Des types très variés d'hépatite ont pu, d'ailleurs, être réalisés. En dehors de la réaction réticulo-endothéliale constante, les lésions ont pu, suivant les cas, prédominer sur l'élément parenchymateux ou l'élément mésenchymateux. Dans le premier cas, on a observé soit une hépatite graisseuse, soit une hépatite cytolytique, soit enfin une hépatite à nécrose insulaire. Dans le second, on a constaté la formation d'îlots lymphoïdes qui n'ont pas eu le temps d'atteindre le stade lympho-conjonctif. Les deux réactions ont pu s'intriquer, mais, dans d'autres cas, elles semblent être restées isolées.

2° INJECTION PÉRI-SPLANCHNIQUE GAUCHE

Les résultats obtenus par injection au contact du splanchnique gauche se sont montrés tout à fait semblables aux précédents. Pourtant, l'action est peut-être un peu moins énergique, car un plus grand nombre d'animaux ont survécu à ce mode d'injection.

Ici encore, divers types d'hépatite ont été obtenus et le protocole suivant constitue un exemple d'hépatite suraiguë :

COBAYE 44/51. 350 grammes.

24 mai. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

Douze heures après l'injection, l'animal meurt.

A l'autopsie, on constate l'aspect très pâle du foie.

Sur l'estomac, on note quelques suffusions hémorragiques de la muqueuse.

On voit quelques plaques de Peyer hypertrophiées sur l'intestin grêle. Sur le gros intestin, on constate l'existence d'une dizaine de follicules clos hémorragiques, des dimensions d'une lentille.

Les reins ont un aspect congestif.

L'urine contenue dans la vessie renferme une quantité massive d'albumine.

Examen histologique du foie :

Au voisinage des veines sus-hépatiques, les capillaires sont dilatés et infiltrés de nombreux globules rouges. Cette dilatation devient moins nette, à mesure qu'on se rapproche de la périphérie des lobules.

Les cellules hépatiques sont atteintes d'une cytolysse très accusée, à prédominance nettement centro-lobulaire. A la périphérie des lobules, en effet, le protoplasme est seulement granuleux ; seules quelques cellules ont des lacunes. Au contraire, vers le centre des lobules, toutes les cellules sont partiellement vidées de leur protoplasme, le noyau ne semblant plus que faiblement réuni à la membrane, ou prenant une situation périphérique. Tous les noyaux sont d'ailleurs intacts. Un certain nombre de cellules sont même totalement vidées de leur contenu et réduites à un espace vide entouré par la membrane. Dans certains champs, la moitié des cellules est réduite à cet aspect. Les colorations électives montrent l'absence complète de graisse.

Quant aux cellules de Kupffer, elles sont fortement hypertrophiées.

Les endothéliums artériels sont très tuméfiés. Les cellules prennent un aspect pédiculé et font une importante saillie dans la lumière artérielle.

Les veines sont d'aspect normal.

Il n'y a aucune infiltration lymphoïde péri-portale.

Ainsi, chez cet animal, l'injection au contact du splanchnique gauche d'une quantité minime d'alcool a amené la mort en douze heures. Elle a produit une hépatite cytolytique d'une intensité remarquable dans laquelle la réaction réticulo-endothéliale venait en outre apporter la signature particulière.

Voici maintenant un type d'hépatite aiguë, à la fois graisseuse et à îlots nécrotiques, obtenue par le même procédé :

COBAYE 41/2. 380 grammes.

19 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20° cc. d'alcool à 10°.

20 juin. — 355 grammes. Pas d'albumine.

22 juin. — 305 grammes. Pas d'albumine.

25 juin (7° jour). — 255 grammes. Il présente une albuminurie massive et est fortement hypothermique (35°). Au moment où il allait mourir, il est sacrifié.

L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie :

Le parenchyme hépatique paraît normal dans l'ensemble, mais on constate que le protoplasme d'un certain nombre de cellules isolées, irrégulièrement réparties prend plus fortement l'éosine. Les colorations spéciales montrent qu'il s'agit d'une homogénéisation du chondriome.

D'autre part, on remarque quelques îlots de nécrose cellulaires: dans ces étroites plages, les noyaux sont pycnotiques, le protoplasme granuleux. Quelques polynucléaires sont entre ces cellules et dans les capillaires compris entre les travées voisines.

Enfin, les colorations électives montrent un certain degré de

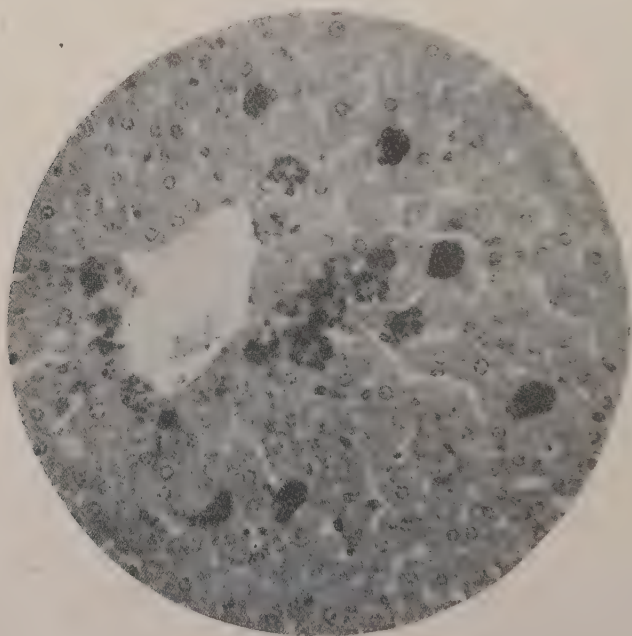


FIG. 12.

Foie du cobaye 41/2

(Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'alcool à 10°. Mort le 7^{me} jour.) Stéatose centro-lobulaire.

stéatose à prédominance nettement centro-lobulaire. Autour des veines sus-hépatiques, en effet, un certain nombre de cellules présentent quelques vacuoles graisseuses. Plusieurs cellules sont même totalement occupées par une énorme vacuole de graisse (fig. 12).

Les capillaires sont à peine distendus.

On note un degré assez accusé d'hypertrophie kupfférienne.

Les artères sont le siège d'une endothéliite importante. Les cellules font une saillie considérable dans la lumière du vaisseau et des artères de calibre notable sont presque entièrement oblitérées par cette tuméfaction de l'endothélium.

Autour des espaces portes, on voit un nombre, d'ailleurs restreint, de cellules lymphoïdes.

Le protocole qu'on vient de lire constitue un exemple d'hépatite complexe dans laquelle divers éléments se sont intriqués. La réaction endothéliale a été très forte. La réaction des cellules parenchymateuses a été de type variable : nécrose pycnotique, homogénéisation, dégénérescence graisseuse. On a pu noter, enfin, un certain degré de réaction mésentérique.

Chez des animaux morts sensiblement dans les mêmes délais, l'hépatite peut être de type complètement différent. Voici un exemple de réaction purement mésentérique et réticulo-endothéliale :

COBAYE 41/3. 390 grammes.

19 juin. — Injection au voisinage du splanchique gauche de 1/20^e cc. d'alcool à 10°.

20 juin. — 350 grammes. Pas d'albumine.

21 juin. — 295 grammes. Pas d'albuminurie.

26 juin. — 245 grammes. Albuminurie.

27 juin (9^e jour). — Mort de l'animal.

A l'autopsie, on constate un hémopéritoine qui semble être de constitution récente.

Le foie est violacé, de même que les reins.

Le tube digestif n'a pas de lésions macroscopiques.

On trouve quelques infarctus pulmonaires.

De la vessie on retire une urine contenant une quantité massive d'albumine.

Examen histologique du foie :

Les cellules hépatiques paraissent absolument normales, tant dans leur protoplasme que dans leurs noyaux; les diverses techniques de colorations ne montrent aucune atteinte de ces cellules.

Les capillaires sont considérablement dilatés; ils écartent les travées sans les disloquer; dans ces capillaires, on constate une absence complète de globules; on trouve dans leur intérieur une substance anhiste, réticulée, semblant être le vestige de l'œdème.

Cette infiltration prédomine à l'entour des veines sus-hépatiques.

Les cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées.

Les veines sont de dimensions normales.

Les artères sont le siège de grosses lésions. Leur endothélium très tuméfié a partiellement desquamé. Les cellules qui restent en

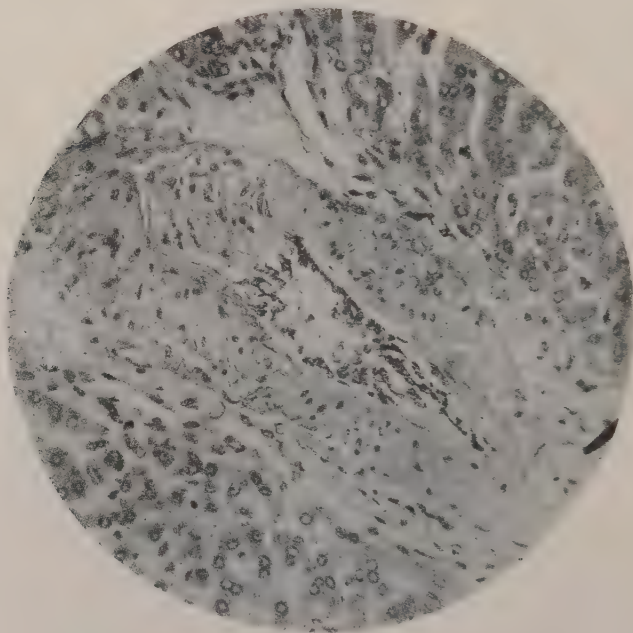


FIG. 13.

Foie du cobaye 41/3

(Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'alcool à 10°. Mort le 9^{me} jour.) Endothéliite artérielle.

contact avec la paroi artérielle ne lui sont plus rattachées que par une sorte de pédicule. D'autres sont complètement libres et on voit dans la lumière artérielle des sortes de thrombus formés de cellules endothéliales (fig. 13). La tunique moyenne de l'artère n'est pas respectée et, en certains points, elle est atteinte de dégénérescence hyaline.

Autour de tous les espaces portes, on constate une infiltration lympho-conjonctive considérable. Peu de cellules ont gardé le type lymphoïde. La plupart sont allongées, en fibroblastes. Entre ces cellules, on voit une quantité importante de collagène. Cette infiltration lympho-conjonctive ne se limite pas au pourtour des es-

paces portes. Elle forme de véritables bandes séparant l'un de l'autre certains lobules: ces bandes épaisses sont formées de fibres collagènes et les cellules qu'on y trouve ont le type conjonctif (fig. 14).

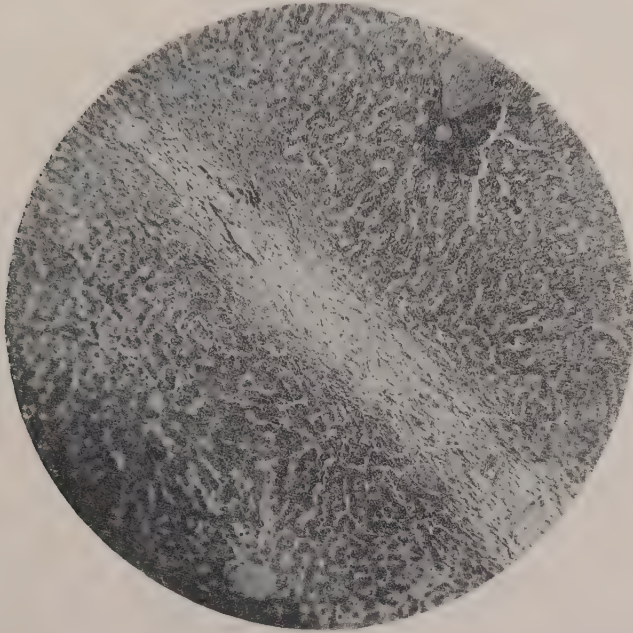


FIG. 14.

Foie du cobaye 41/3

(Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'alcool à 10°. Mort le 9^{me} jour.) Bande de sclérose.

Voici donc un animal jeune qui, à la suite d'une injection péri-splanchnique de 1/20 cc. d'alcool à 10°, est mort en huit jours, après avoir perdu 40 % de son poids. Il présentait alors des lésions très diffuses, puisqu'elles ont atteint non seulement le foie, mais les reins et les poumons. L'atteinte hépatique était ici d'un type très particulier. On ne put, en effet, déceler dans ce foie aucune altération parenchymateuse. Mais les réactions réticulo-endothéliales étaient d'une importance toute spéciale. D'autre part, la prolifération mésenchymateuse a atteint dans ce cas un degré considérable. Nous avons assisté à la constitution d'une véritable sclérose hépatique: il ne

s'agissait plus de vagues îlots lymphoïdes, mais de l'organisation d'un véritable tissu conjonctif. Si on se rappelle que ces lésions ont été obtenues en huit jours, qu'elles ont été produites par l'introduction d'une quantité absolument infime d'alcool (1/2 centigramme), on voit la valeur pathogénique considérable d'un tel protocole.

Bien entendu, l'action sur le sympathique de l'alcool que nous introduisons au contact du splanchnique n'a pas toujours porté électivement sur le foie. Dans certaines circonstances, d'autres organes ont été davantage touchés sans doute parce qu'ils avaient une susceptibilité particulière. C'est le cas de l'utérus, lorsque l'injection a été faite sur un animal en gestation. C'est ce qui s'est produit chez l'animal suivant :

COBAYE 41/6. 370 grammes.

21 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'alcool à 10°.

22 juin. — 340 grammes. Pas d'albumine.

23 juin. — 320 grammes. Mort de l'animal (3^e jour).

L'autopsie est immédiatement pratiquée.

On trouve un foie d'aspect normal.

Sur l'intestin, on constate une zone très congestive.

On trouve, d'autre part, un gros ganglion iléo-cæcal hémorragique.

L'utérus, qui était gravide, est violacé. A son ouverture, il s'écoule un liquide hémorragique. Le placenta est noirâtre, surtout en certaines zones. Le fœtus est violacé. La paroi utérine, elle aussi, est, en certaines zones, d'un violet noirâtre. L'étude histologique montrera l'existence de l'apoplexie utéro-placentaire.

Examen histologique du foie:

Le parenchyme hépatique paraît normal de prime abord. Pourtant, par coloration spéciale on note une homogénéisation du chondriome de certaines cellules.

Les capillaires ne sont pas distendus.

On note seulement une légère réaction des endothéliums artériels et des cellules de Kupffer.

Chez ce cobaye, par conséquent, l'atteinte a été minime et la réaction sympathique a été essentiellement utéro-placentaire.

L'injection d'alcool faible au voisinage du splanchnique gauche n'a d'ailleurs pas toujours été mortelle. Dans certains

cas, les animaux ont survécu et nous les avons quelquefois sacrifiés, pour voir quel était l'état de leur foie :

COBAYE 44/61. 270 grammes.

26 mai. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'alcool à 10°.

27 mai. — 250 grammes. Albuminurie.

28 mai. — 250 grammes. Albuminurie.

30 mai. — 260 grammes. Pas d'albuminurie.

1^{er} juin (7^e jour). — L'animal bien portant est sacrifié.

A l'autopsie, on ne trouve rien d'anormal, en dehors de quelques traînées hémorragiques sur le cæcum.

Examen histologique du foie :

On constate un degré notable de cytolysé protoplasmique; sur certaines cellules, le processus est peu marqué et le protoplasme est seulement granuleux; sur d'autres, de véritables lacunes existent dans son intérieur. Enfin, quelques rares cellules sont complètement cytolysées.

Les cellules de Kupffer sont fortement hypertrophiées.

Entre les travées hépatiques, quelques globules rouges sont infiltrés.

Les veines sont de dimensions normales.

L'endothéliite artérielle est notable et plusieurs cellules endothéliales apparaissent pédiculées.

Il n'y a aucune infiltration lymphoïde péri-portale.

Chez cet animal, par conséquent, l'atteinte hépatique existait incontestablement. Elle ne se limitait pas à la simple réaction réticulo-endothéliale, mais réalisait une véritable hépatite cytolytique. Il est possible que, si nous avions suffisamment attendu, les lésions hépatiques auraient entraîné la mort.

Dans d'autres cas, au contraire, l'animal a parfaitement supporté l'injection péri-splanchnique d'alcool. Tel est le cas du cobaye dont on va lire le protocole; nous avons, chez lui, refait au bout d'un mois et demi une injection similaire sans obtenir plus de résultats.

COBAYE 48/21. 420 grammes.

23 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'alcool à 40°.

25 juin. — 380 grammes. Pas d'albuminurie.

28 juin. — 345 grammes. L'animal qui était en état de grossesse

très avancée, fait un avortement, qu'il supporte d'ailleurs très bien.

18 juillet. — 360 grammes.

4 août (42^e jour). — 415 grammes. Laparotomie exploratrice; on ne constate rien d'anormal et on refait une injection de 1/20^e cc. d'alcool à 40° au contact du splanchnique gauche.

13 août. — 380 grammes. Pas d'albuminurie.

29 août. — 410 grammes. L'animal bien portant est sacrifié. L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie:

En dehors de l'endothéliite artérielle, on ne constate rien d'anormal à l'examen du foie. Il n'y a ni modification cellulaire, ni congestion. Les cellules de Kupffer sont sensiblement normales.

On ne voit aucune ébauche d'infiltration lymphoïde péri-portale.

Malgré la longue durée de l'observation de cet animal, malgré la répétition de l'injection, nous n'avons, par conséquent, réalisé chez lui aucune lésion hépatique. Il faut tout spécialement noter l'absence de toute réaction conjonctive. Ce protocole illustre bien le fait qu'en matière d'expérimentation sur le sympathique, les susceptibilités individuelles jouent un rôle considérable.

D'une manière générale l'injection d'alcool faible au contact du splanchnique gauche nous a donc donné sensiblement les mêmes résultats que celle pratiquée au voisinage du splanchnique droit. Ici encore les divers types d'hépatite ont pu être réalisés : suraiguë, surtout cytolytique ; aiguë, c'est-à-dire graisseuse ou à îlots nécrotiques ; subaiguë avec prédominance de la réaction conjonctive. Dans des cas exceptionnels, enfin, les animaux se sont montrés réfractaires à l'égard de ce mode d'introduction.

3° INJECTION PÉRI-SPLANCHNIQUE DROITE ET GAUCHE

Chez les animaux qui survivaient à une injection péri-splanchnique d'alcool faible, nous avons parfois pratiqué secondairement une injection similaire au contact de l'autre splanchnique. Dans l'ensemble, cette pratique d'injection alternée ne nous a pas permis d'obtenir de grosses lésions : c'est que les animaux qui avaient résisté à une première injection,

étaient par cela même des animaux réfractaires et ils ne se sont pas montrés plus sensibles à l'injection auprès de l'autre splanchnique.

Le protocole suivant constitue une exception à cette règle :

COBAYE 44/67. 445 grammes.

30 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/20^e cc. d'alcool à 10°.

31 mai. — 420 grammes. Albuminurie.

16 juin (17^e jour). — 440 grammes. Pas d'albuminurie. Laparotomie exploratrice: on note la couleur un peu pâle du foie; on constate, d'autre part, l'hypertrophie des follicules clos du cæcum et de quelques plaques de Peyer. On pratique une nouvelle injection de 1/20^e cc. d'alcool à 10°, mais cette fois au contact du splanchnique gauche.

17 juin. — 380 grammes. Albuminurie.

19 juin. — 350 grammes. Albuminurie.

22 juin. — 320 grammes. Albuminurie.

18 juillet (49^e jour). — 420 grammes. Pas d'albuminurie. On pratique une nouvelle laparotomie et, cette fois, on ne constate rien d'anormal. On fait une biopsie du foie et une nouvelle injection de 1/20^e cc. d'alcool à 10° au contact du splanchnique gauche.

19 juillet. — 390 grammes. Albuminurie.

25 juillet. — 405 grammes. Albuminurie.

26 juillet. — 420 grammes. Pas d'albuminurie.

13 août. — 440 grammes. Pas d'albuminurie.

10 septembre (103^e jour). — Après avoir semblé se rétablir, l'animal devient cachectique. Au moment où il allait mourir il est sacrifié. L'autopsie ne permet de constater aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie prélevé par biopsie le 18 juillet:

On constate une cytolysé extrêmement marquée. Il n'y a que peu de cellules qui n'en sont pas atteintes et encore leur protoplasme est-il granuleux; de telles cellules se voient surtout au voisinage des espaces portes. La plupart des cellules présentent des vacuoles ou encore leur protoplasme est réduit à quelques bribes autour du noyau et de la membrane. De nombreuses cellules sont complètement vidées de leur contenu. Enfin, chez quelques-unes, la membrane elle-même n'est plus intacte et on voit les vides intra-cellulaires communiquer les uns avec les autres (fig. 15). Les colorations de mitochondries permettent d'assister à la genèse du phénomène; on voit d'abord la margination du chondriome, puis la chondriolyse totale.

Les cellules de Kupffer sont modérément hypertrophiées, mais un certain nombre d'entre elles est atteint de macrophagie.

La lumière des capillaires est le plus souvent virtuelle et il n'y a aucune infiltration globulaire dans leur intérieur.

On ne note pas d'altération vasculaire évidente.

Il n'y a aucune ébauche d'infiltrat péri-portal.

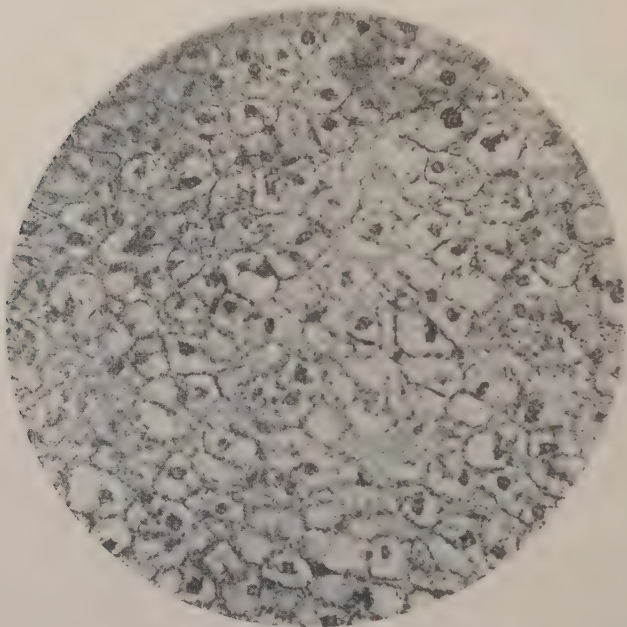


FIG. 15.

Foie du cobaye 44/67

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'alcool à 10°. Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'alcool à 10°, au bout de 17 jours. Biopsie hépatique le 49^{me} jour.) Cytolyse diffuse.

Examen histologique du foie prélevé à l'autopsie le 10 septembre:

On est frappé par le grand nombre et les dimensions notables d'îlots de nécrose, qui occupent environ un tiers du parenchyme. Ces îlots sont constitués par des restes cellulaires réduits à leur membrane et ne contenant plus ni protoplasme, ni noyaux; à peine dans certaines distingue-t-on des vestiges nucléaires (fig. 16).

Autour des îlots nécrotiques, une couronne nette de cellules en voie de nécrose est constituée par une épaisseur de deux à trois cellules. Les lésions de ces dernières sont variables; quelquefois elles sont en dégénérescence granuleuse; plus souvent elles sont

homogénéisées, leur protoplasme prend fortement l'éosine et leur noyau se colore mal; d'autres enfin ont un noyau pycnotique, se colorant fortement et d'une façon homogène. Les colorations électives montrent qu'un certain nombre des cellules péri-insulaires est fortement stéatosique, présentant quelques vacuoles de graisse.

Dans le reste du parenchyme, en dehors de quelques cellules

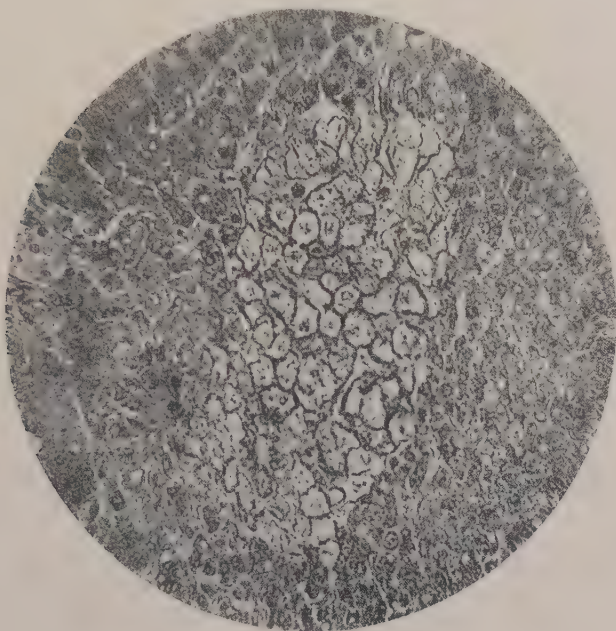


FIG. 16.

Foie du cobaye 44/67

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'alcool à 10°. Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'alcool à 10°, au bout de 17 jours. Même injection, au bout de 48 jours. Mort le 103^{me} jour.) Nécrose insulaire.

frappées par les dégénérescences que nous venons de décrire, le parenchyme apparaît normal, sinon que les capillaires sont occupés par de nombreux globules rouges et que les travées sont disloquées, l'architecture lobulaire profondément troublée.

On ne trouve pas de modification évidente du tissu réticulo-endothélial.

Il n'y a aucun infiltrat lymphoïde péri-portal.

Le long protocole qu'on vient de lire appelle divers commentaires. On constate, en lisant seulement l'histoire clinique de cet animal, que chaque injection péri-splanchnique d'alcool a déclenché chez lui une réaction qui s'est caractérisée par de l'amaigrissement et de l'albuminurie. Ces deux symptômes ont été transitoires et, au bout d'un certain temps l'albuminurie a cessé et la courbe de poids a repris sa marche ascendante. Nous avons été surpris de voir l'animal, qui semblait s'être remis de sa troisième injection, décliner brusquement et mourir.

On était amené à penser, par conséquent, que chaque injection péri-splanchnique avait déclenché chez lui une réaction sympathique, dans laquelle l'hépatite jouait peut-être un rôle, mais on pouvait supposer que l'hépatite était restée discrète.

Les examens histologiques ont montré qu'il n'en était rien. Le foie prélevé par biopsie, le 49^e jour après la première injection, était atteint d'une hépatite cytolytique spécialement intense ; à voir les coupes de cette biopsie, on pourrait penser qu'il s'agit d'un animal mort en 24 ou 48 heures d'hépatite suraiguë. Quant au foie trouvé à l'autopsie, lorsque l'animal est mort, le 103^e jour, il était le siège de lésions d'un type tout différent. Le processus cytolytique global s'était arrêté et réparé, le foie avait dû reprendre un aspect sensiblement normal et un second processus s'était enfin constitué, de nécrose insulaire et de dégénérescence graisseuse, qui, lui, amena la mort de l'animal. On est frappé par conséquent du paradoxe existant dans la confrontation de ces lésions de type aigu ou suraigu et de l'évolution torpide du processus clinique.

D'autre part, il faut remarquer que ce cobaye mort le 103^e jour d'une hépatite parenchymateuse extrêmement accusée, dont la durée avait été très longue, puisqu'elle existait déjà le 49^e jour, n'avait pas la moindre ébauche de réaction conjonctive. Si on compare l'histoire clinique de cet animal à celle d'autres cobayes, dont on a lu le protocole et qui en huit jours ont constitué de véritables scléroses hépatiques sans atteinte parenchymateuse évidente, on ne peut s'empêcher de penser qu'il doit y avoir une indépendance entre les réactions épithéliales et mésenchymateuses du foie.

Le protocole que nous venons de commenter constitue une

exception et, pour les raisons que nous avons exposées, l'injection au voisinage de l'un, puis de l'autre splanchnique, ne nous a pas donné de résultats bien intéressants.

4° INJECTION DANS LE PÉDICULE HÉPATIQUE.

Les résultats obtenus par cette voie ont été assez semblables à ceux que nous a donnés l'injection péri-splanchnique. Contrairement à ce qui s'est passé pour l'huile phosphorée, cette voie semble avoir donné, toutefois, des lésions dans l'ensemble moins brutales.

Voici pourtant un bel exemple d'hépatite graisseuse obtenue de cette manière.

COBAYE 41/21. 280 grammes.

26 juin. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

28 juin. — 260 grammes. Pas d'albuminurie.

2 juillet (7^e jour). — L'animal est très prostré. Au moment où il allait mourir, il est sacrifié.

L'autopsie montre un foie très pâle, presque mastic. Il est très friable à la coupe.

La rate est grosse, ferme, très rouge. A la coupe, on la voit parsemée de points blancs représentant les îlots de Malpighi hypertrophiés.

Sur l'intestin, on note deux zones hémorragiques centrées chacune sur une plaque de Peyer.

Examen histologique du foie:

La lésion presque unique est constituée par la stéatose. Sur les imprégnations osmiques, on voit que la répartition de la graisse est très mal systématisée; c'est à peine si on note une prédominance centro-lobulaire. Presque toutes les cellules contiennent de la graisse; certaines ont seulement quelques points minuscules; d'autres ont quelques importantes vacuoles; un petit nombre de cellules, enfin, est en dégénérescence graisseuse à grosse vacuole unique (fig. 17).

En dehors de cette stéatose, on ne note pas d'altération, ni protoplasmique, ni nucléaire.

Les cellules de Kupffer sont presque normales.

Il n'y a aucune congestion, ni dilatation des capillaires.

Les endothéliums artériels sont légèrement tuméfiés.

Il n'y a aucune infiltration péri-portale.

Ainsi, six jours après l'injection d'alcool dans le pédicule hépatique, cet animal est mort et on a pu constater que les lésions étaient assez diffuses, puisqu'elles s'étendaient à la rate et à l'intestin. Au point de vue hépatique était réalisée une dégénérescence graisseuse d'importance moyenne.

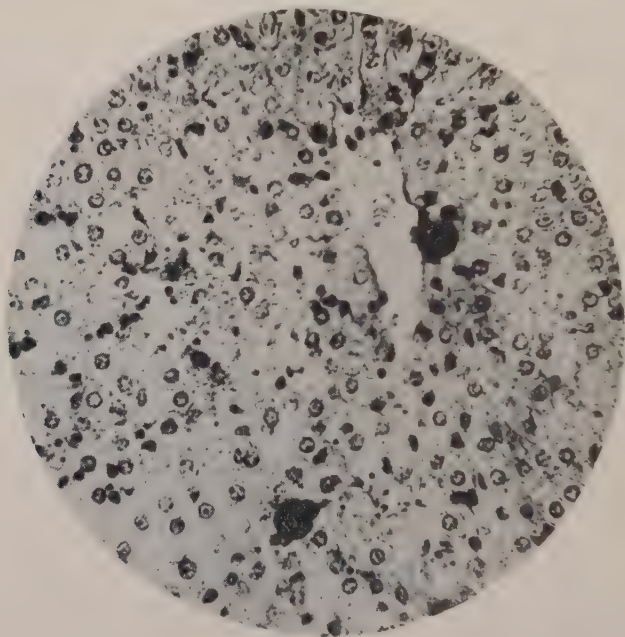


FIG. 17.

Foie du cobaye 41/21

(Injection dans le pédicule hépatique de 1/20 cc. d'alcool à 30°. Mort le 7^{me} jour.) Stéatose centro-lobulaire. (Fixation au Lindsay ; coloration au rouge Magenta-vert lumière.)

D'autres fois, l'injection d'alcool dans le pédicule hépatique a été à peu près dépourvue d'action. C'est ce qui s'est passé chez l'animal suivant, qui avait pourtant reçu trois injections.

COBAYE 41/65. 300 grammes.

16 juillet. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

18 juillet. — 260 grammes. Pas d'albuminurie.

3 août. — 295 grammes. Pas d'albuminurie.

29 août (54^e jour). — 340 grammes. Pas d'albuminurie. Laparotomie. Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

23 septembre. — 335 grammes. Pas d'albuminurie.

11 octobre (97^e jour). — 340 grammes. Pas d'albuminurie. Laparotomie exploratrice. Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'alcool à 30°.

26 octobre. — 320 grammes. Pas d'albuminurie.

1^{er} décembre (153^e jour). — 385 grammes. Pas d'albuminurie. L'animal, bien portant, est sacrifié. L'autopsie ne montre rien d'anormal, en dehors de la congestion de la rate dont les corpuscules de Malpighi sont hypertrophiés.

Examen histologique du foie:

Les cellules hépatiques sont entièrement normales.

Les capillaires sont légèrement dilatés autour des veines sus-hépatiques.

L'altération la plus nette est constituée par la tuméfaction et la desquamation des endothéliums artériels.

Il n'existe aucun infiltrat péri-portal.

Chez cet animal, par conséquent, en dehors de la réaction réticulo-endothéliale habituelle, ne s'est constituée aucune lésion hépatique. Il convient de remarquer que, malgré une durée d'expérimentation de 153 jours, aucune prolifération lympho-conjonctive ne s'est constituée.

Ce protocole montre bien les différences considérables de susceptibilité des divers animaux à l'égard de l'atteinte sympathique.

III. — Injections de chloroforme

Comme nous l'avons dit précédemment, nous avons injecté à nos animaux des solutions huileuses très diluées de chloroforme, représentant toujours une dose absolument minime de produit.

Les résultats ont été tout à fait comparables à ceux obtenus avec les produits précédents. Mais, ici encore, l'intensité de l'action a été très différente suivant les animaux et tenait manifestement aux susceptibilités individuelles, non aux différences de doses.

Dans certains cas, nous avons obtenu de véritables hépatites suraiguës. L'animal suivant, chez qui l'injection a amené la mort d'une façon foudroyante, en est un exemple.

COBAYE 41/22. 300 grammes.

26 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile chloroformée à 1/10.000, soit 0 mgr. 005 de chloroforme.

L'animal est trouvé mort 7 heures après.

Son abdomen était extraordinairement augmenté de volume et tendu.

A l'ouverture de l'abdomen on ne trouve pas de liquide dans le péritoine, mais un énorme estomac sort par l'incision. Ses dimensions sont environ de 5 cm. sur 10 cm. Extérieurement, il est de couleur très pâle. Lorsqu'on l'ouvre, on le trouve plein de gaz, sans liquide. Sa muqueuse est congestionnée avec quelques points purpuriques.

L'intestin grêle est normal. Le cæcum, au contraire, est très distendu, violacé. Sa muqueuse est très congestive et on constate l'hypertrophie considérable des follicules clos, parsemés de points hémorragiques.

La rate est très grosse, violacée, avec des zones noirâtres.

Le foie est pâle avec un piqueté violacé.

Les reins sont très congestifs.

La vessie est vide.

L'étage sus-diaphragmatique est normal.

Examen histologique du foie:

On trouve, à l'examen de ce foie, de grosses altérations parenchymateuses, qui prédominent en îlots, à contours d'ailleurs peu nets. Dans ces îlots, le protoplasme cellulaire est soit en dégénérescence graisseuse, soit cytolysé. Les noyaux sont ou bien peu colorables, ou pycnotiques. Quelques cellules sont presque entièrement vidées de leur contenu. Entre ces cellules et autour des îlots on voit de nombreux polynucléaires. Ces zones très altérées se continuent avec beaucoup de transitions avec le reste du parenchyme.

Ce dernier d'ailleurs est, lui aussi, profondément altéré; beaucoup de cellules sont en dégénérescence granuleuse ou en homogénéisation. Au voisinage des îlots, que nous avons décrits, les travées sont disloquées et l'architecture lobulaire bouleversée.

Dans l'ensemble, les capillaires sont distendus contenant soit des globules rouges et des polynucléaires, soit une substance anhiste, réticulée, vestige d'œdème.

Les cellules de Kupffer sont le siège d'une hypertrophie considérable.

Les endothéliums artériels sont fortement tuméfiés.

Le protocole précédent est d'un intérêt évident par l'intensité et la diffusion de la réaction sympathique. Le dépôt au contact du splanchnique gauche d'une quantité infime de chloroforme (0 mgr. 005) a déterminé, en moins de 7 heures, la mort de l'animal avec une dilatation aiguë de l'estomac accompagnée de suffusions hémorragiques de la muqueuse. Si on se rappelle les incertitudes pathogéniques dont est entourée la dilatation aiguë post-opératoire de l'estomac, on doit convenir que cette expérience, que nous n'avons malheureusement pas pu reproduire dans toute son intensité, a une grande valeur pathogénique. La réaction sympathique a été très diffuse, puisqu'elle a atteint, en même temps, l'intestin, la rate, les reins, le foie. Au niveau de ce dernier, elle a été d'une grande violence et on a pu lire l'importance de l'hépatite que nous avons ainsi déclenchée.

Voici un protocole analogue d'hépatite aiguë rapidement mortelle, mais qui s'est accompagnée de moins de lésions associées.

COBAYE 44/86. 270 grammes.

12 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile chloroformée à 1/1.000^e, soit 0 mgr. 05 de chloroforme.

14 juin (3^e jour). — Mort de l'animal.

A l'autopsie, on note, outre la pâleur du foie, l'hypertrophie et la tendance hémorragique des ganglions mésentériques.

L'urine trouvée dans la vessie contient de l'albumine.

Examen histologique du foie:

On remarque une importante dilatation des veines sus-hépatiques.

Quant aux capillaires, ils sont très dilatés, mais à peu près dépourvus de globules rouges, ne contenant guère que des vestiges d'œdème.

Les cellules parenchymateuses sont le siège de lésions importantes. On trouve disséminées un certain nombre de cellules en homogénéisation. D'autre part, on note quelques rares îlots de cytolysé, où affluent quelques polynucléaires. Les colorations électives montrent l'absence totale de graisse.

Les cellules kupffériennes sont considérablement hypertrophiées.

Les endothéliums artériels sont non seulement tuméfiés, mais desquamés.

Autour des espaces portes, on voit quelques cellules lymphoïdes.

L'hépatite aiguë qui a été obtenue chez ce cobaye, a donc été remarquable par l'intensité de son élément réticulo-en-

dothélial. Au point de vue parenchymateux, c'était le tableau d'une hépatite diffuse d'une intensité modérée.

Souvent d'ailleurs les lésions ont été moins sévères et nous avons ainsi pu pratiquer plusieurs injections.

COBAYE 41/30. 285 grammes.

28 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20° cc. d'huile chloroformée à 1/10.000°, soit 0 mgr. 005 de chloroforme.

2 juillet. — 215 grammes. Albuminurie.

18 juillet. — 285 grammes. Pas d'albuminurie.

22 août (55° jour). — 295 grammes. Albuminurie. Laparotomie exploratrice: rien d'anormal. Biopsie hépatique. Nouvelle injection péri-splanchnique gauche de 1/20° cc. d'huile chloroformée à 1/10.000°.

28 août. — 290 grammes. Urines chargées en mucus.

23 septembre. — 255 grammes. Urines à mucus.

30 septembre (94° jour). — Mort de l'animal cachectique.

A l'autopsie, on remarque que le foie est petit, violacé. On ne trouve rien d'autre d'anormal.

Examen histologique du foie prélevé le 22 août par biopsie:

Dans l'ensemble, le parenchyme hépatique apparaît normal, mais on constate, par imprégnation osmique, que quelques peu nombreuses cellules contiennent d'assez grosses vacuoles graisseuses, ou même sont occupées par une vacuole unique. De telles cellules sont plus spécialement visibles vers le centre des lobules. D'autre part, on voit quelques zones, en plein parenchyme, où les contours cellulaires deviennent vagues et où chaque cellule renferme plusieurs vacuoles de graisse.

Le reste du parenchyme est normal; les capillaires ne sont pas dilatés.

On note une réaction endothélio-kupfférienne discrète.

Examen histologique du foie prélevé à l'autopsie le 30 septembre:

On constate une congestion considérable du foie. Les veines sus-hépatiques sont très grosses. Les capillaires sont très dilatés et gorgés de globules rouges. Ils écartent, compriment et disloquent les travées. En certains points de véritables laes sanguins sont constitués (fig. 18).

On note, d'autre part, de grosses lésions cellulaires, prédominant sur les noyaux, dont beaucoup sont pycnotiques. Ces lésions cellulaires sont mal systématisées, mais semblent prédominer dans les régions où la congestion capillaire est maxima, c'est-à-dire au voisinage des veines sus-hépatiques. Les imprégnations osmiques montrent l'absence totale de graisse.

Les cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées, de même que les cellules endothéliales.

Il n'y a aucune réaction lymphoïde.

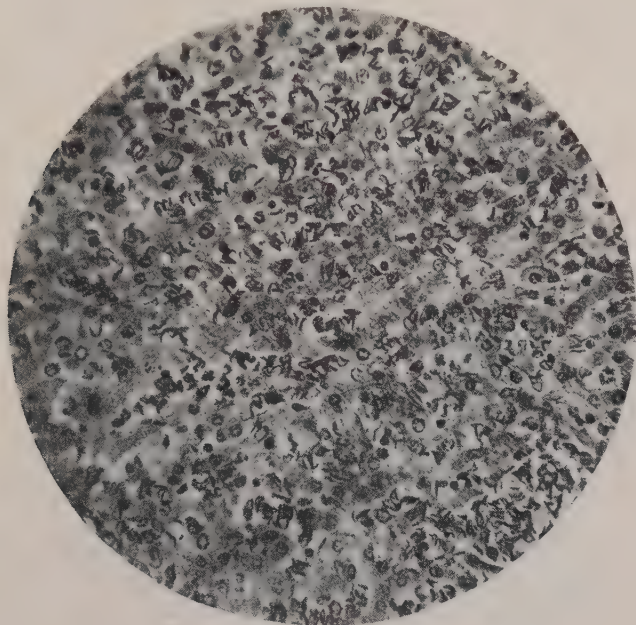


FIG. 18.

Foie du cobaye 41/30

(Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'huile chloroformée à 1/10.000. Même injection le 55^{me} jour. Mort le 94^{me} jour.) Dilacération des travées par la congestion hématisque des sinusoides. (Fixation au Lindsay ; coloration au rouge Magenta-vert lumière.)

Au cours de la longue histoire de cet animal, on a donc pu assister à deux stades différents, le premier d'hépatite graisseuse, le second de congestion avec dégénérescence pycnotique. Mais, il faut noter que, malgré la longueur d'évolution de l'hépatite, aucune réaction lympho-conjonctive ne s'est installée.

Voici maintenant un autre animal, dont nous n'avons obtenu la mort qu'après trois injections d'huile chloroformée.

COBAYE 44/87. 260 grammes.

12 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile chloroformée à 1/100^e, soit 0 mgr. 5 de chloroforme.

L'animal ne maigrit pas et ne présente pas d'albumine.

24 juillet (42^e jour). — 405 grammes. Laparotomie: rien d'anormal. Même injection au contact du splanchnique gauche.

L'animal maigrit légèrement (355 grammes le 25 juillet) et présente une albuminurie éphémère.

30 août (79^e jour). — 385 grammes. Laparotomie: rien d'anormal. Même injection péri-splanchnique gauche.

1^{er} septembre (81^e jour). — Mort de l'animal.

On trouve à l'autopsie un foie un peu jaune. Les urines contiennent de l'albumine.

Examen histologique du foie:

On constate des îlots de dégénérescence cellulaire, dans lesquels les cellules perdent la netteté de leurs contours, le protoplasme devient partiellement cytolytique, les noyaux sont parfois en pycnose. A ce niveau on peut voir une stéatose importante, presque toutes les cellules contenant quelques vacuoles de graisse de dimensions modérées. Le contour de ces îlots est peu net et des dégénérescences cellulaires se retrouvent à quelque distance.

Le reste du parenchyme est normal.

On note une importante réaction des cellules de Kupffer et des endothéliums artériels.

Les capillaires ne sont pas dilatés.

Autour des espaces portes, on voit quelques cellules lymphoïdes.

Il semble, en somme, chez ce cobaye que la troisième injection seulement ait déterminé l'apparition d'une hépatite aiguë à prédominance graisseuse.

Enfin, voici le curieux protocole d'un animal qui semblait n'avoir aucunement été atteint par l'injection et chez lequel, lorsque nous l'avons sacrifié, nous avons eu la surprise de trouver d'importantes lésions hépatiques :

COBAYE 41/20. 265 grammes.

25 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'huile chloroformée à 1/1.000^e, soit 0 mgr. 05 de chloroforme.

16 juin. — 255 grammes. Pas d'albuminurie.

29 juin. — 290 grammes. Pas d'albuminurie.

9 juillet. — 310 grammes. Pas d'albuminurie.

27 juillet (32^e jour). — 370 grammes. Pas d'albuminurie. L'animal

bien portant est sacrifié. L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

Examen histologique du foie:

On note une importante clarification des cellules. Cette cytolyse prédomine dans la zone centro-lobulaire, où elle peut devenir totale et même atteindre la membrane.

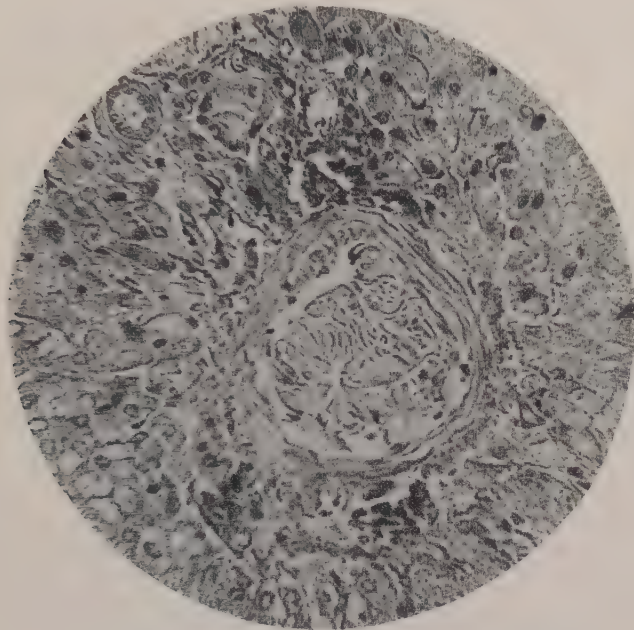


FIG. 19.

Foie du cobaye 41/20

(Injection péri-splanchnique gauche de 1/20 cc. d'huile chloroformée à 1/1.000. Mort le 32^{me} jour.) Endothéliite et thrombose artérielles.

Les capillaires et les veines ne sont pas dilatés.

Les cellules de Kupffer sont très hypertrophiées.

Les endothéliums artériels sont très atteints. Ils sont non seulement tuméfiés, mais desquamés. On voit une artère dont l'endothélium a presque entièrement disparu et dont la lumière est oblitérée par un thrombus fibrineux contenant quelques cellules en son intérieur (fig. 19).

Il n'y a pas d'infiltration lymphoïde péri-portale.

Chez cet animal, par conséquent, une hépatite cytolytique avait évolué à bas bruit et ne s'était marquée par aucun symptôme clinique. Il faut retenir l'importance de la lésion réticulo-endothéliale ; l'altération endothéliale a ici atteint son degré extrême puisqu'elle est parvenue à la thrombose.

Dans l'ensemble, on voit que le chloroforme injecté à dose presque infinitésimale au contact du splanchnique a produit, chez le cobaye, des lésions du même type que les deux substances que nous avons précédemment étudiées.

IV. — Injections de plomb

Les injections péri-splanchniques de plomb ne se sont pas montrées dans l'ensemble d'une très grande toxicité pour le foie. Certes, elles donnaient, avec une très grande constance, une importante réaction sympathique ; mais celle-ci a surtout prédominé sur d'autres organes, notamment sur le tube digestif et, tout particulièrement sur la muqueuse gastrique.

Ce n'est que dans quelques cas que l'atteinte hépatique a semblé prédominante : c'est ce qui s'est produit chez le cobaye suivant :

COBAYE 44/45, 320 grammes.

19 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/20^e cc. d'une solution d'acétate de plomb à 1/25^e, soit 2 mgr. d'acétate de plomb.

20 mai. — 280 grammes. Traces d'albumine dans les urines.

22 mai (4^e jour). — 235 grammes. Albuminurie. Mort de l'animal.

L'autopsie immédiatement pratiquée ne montre pas de lésions macroscopiques.

Examen histologique du foie :

Dans les zones centro-lobulaires, les cellules hépatiques sont très altérées. Un grand nombre est atteint de dégénérescence atrophique homogène : ce sont d'ailleurs des cellules petites, se colorant uniformément et intensément par l'éosine ; leur noyau est ordinairement pycnotique ; dans quelques-unes seulement il se colore mal. D'autres cellules, moins nombreuses, ont uniquement de la pycnose nucléaire. Dans ces zones, presque toutes les cellules contiennent de nombreuses vacuoles de graisse, parfois volumineuses.

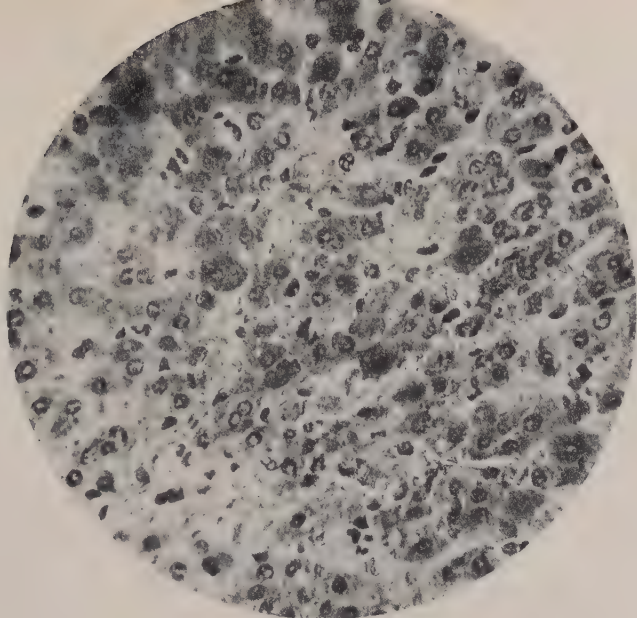


FIG. 20.

Foie du cobaye 44/45

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'une solution d'acétate de plomb à 1/25. Mort le 4^{me} jour.) Dégénérescence atrophique homogène de certaines cellules.

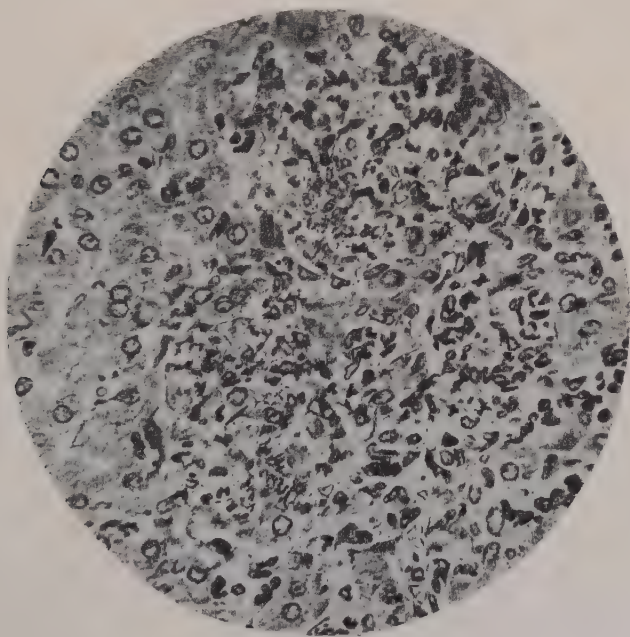


FIG. 21.

Foie du cobaye 44/45

(Injection péri-splanchnique droite de 1/20 cc. d'une solution d'acétate de plomb à 1/25. Mort de l'animal le 4^{me} jour.) Nécrose insulaire.

Dans le reste des lobules, la grande majorité des cellules est d'aspect normal. Un très petit nombre seulement est en dégénérescence atrophique homogène (fig. 20).

De plus, on note quelques îlots nécrotiques, rares mais de dimensions notables. Ils sont à peu près uniquement occupés par des amas de polynucléaires; on ne distingue plus ou presque plus le protoplasme cellulaire, ni les noyaux, dans l'intérieur de ces îlots; en tout cas, toute trace de membrane a disparu. Autour de ces îlots, on voit quelques cellules homogénéisées ou pycnotiques, mais elles ne sont pas assez nombreuses pour former une couronne cohérente (fig. 21).

Les capillaires ne sont dans l'ensemble pas dilatés. Il n'y a pas d'infiltration hématique, sauf dans certaines zones centro-lobulaires.

Les cellules de Kupffer sont considérablement hypertrophiées.

Les endothéliums artériels sont tuméfiés.

Autour des espaces portes, on constate un assez grand nombre de cellules, pour la plupart allongées, d'aspect nettement fibroblastique. Certaines s'insinuent, loin des espaces portes entre les travées hépatiques.

On voit l'importance des lésions hépatiques qui, chez cet animal ont été réalisées en trois jours par injection de 2 mg. d'acétate de plomb. On peut dire que l'atteinte a été globale. Elle a frappé intensément l'appareil réticulo-endothélial. Elle a été extrêmement nette sur le parenchyme lui-même, où elle a réalisé des lésions de types divers : dégénérescence atrophique homogène, pycnotique, grasseuse, nécrose insulaire. Elle n'a pas épargné le mésenchyme, puisqu'en trois jours des îlots lympho-conjonctifs des plus nets avaient eu le temps de s'édifier.

Mais, à vrai dire, un tel protocole constitue une exception et nos injections dans le pédicule hépatique ou au contact des splanchniques ne nous ont pas donné d'importantes lésions hépatiques.

Le protocole suivant, relatif lui aussi à une injection péri-splanchnique droite est très représentatif des lésions habituellement observées.

COBAYE 44/47. 270 grammes.

22 mai. — Injection au contact du splanchnique droit de 1/10^e cc. de solution d'acétate de plomb à 1/25^e, soit 4 mgr. d'acétate de plomb.

23 mai. — 245 grammes. Albuminurie.

27 mai (6^e jour). — 200 grammes. Albuminurie importante. Mort de l'animal.

L'autopsie immédiatement pratiquée montre un foie pâle, des reins congestifs. On ne trouve rien d'anormal sur l'intestin, mais l'estomac est tacheté de zones noirâtres. A l'ouverture de l'organe, on constate l'existence de plusieurs ulcérations de la muqueuse, à fond franchement hémorragique.

Examen histologique du foie :

Les veines sus-hépatiques sont fortement dilatées et les capillaires qui en partent sont très élargis et gorgés de globules rouges. Au contraire, à la périphérie des lobules, les capillaires ont une taille sensiblement normale.

On ne note aucune altération parenchymateuse.

Les cellules de Kupffer sont fortement hypertrophiées.

Les cellules endothéliales des artères sont tuméfiées et certaines ont desquamé.

Il n'y a aucune infiltration cellulaire autour des espaces portes.

Chez cet animal, par conséquent, la réaction semble n'avoir pas dépassé le stade réticulo-endothélial.

C'est ce que nous avons le plus souvent obtenu avec l'acétate de plomb. La congestion veineuse et l'hyperplasie réticulo-endothéliale représentaient seules la signature de l'atteinte du sympathique hépatique. Nous n'observions point au niveau du foie les lésions importantes que nous avons relevées sur d'autres organes, en particulier sur l'estomac.

V. — Injections d'arsenic

L'injection au contact du splanchique d'arséniate de soude très dilué s'est montrée d'une assez faible toxicité. Elle a, dans l'ensemble, entraîné la mort des animaux avec des lésions hépatiques plus ou moins importantes, mais au bout d'un temps souvent long.

Tel est le cas de l'animal suivant :

COBAYE 44/88. 235 grammes.

12 juin. — Injection auprès du splanchique gauche de 1/20^e cc. d'une solution d'arséniate de soude à 1/6.000^e, soit 0 mgr. 008 d'arséniate de soude.

L'animal maigrit d'abord légèrement et son poids tombe le 22 juin à 220 grammes. Puis sa courbe pondérale reprend et, le 18 juillet, son poids est de 285 grammes. A aucun moment il n'a d'albuminurie.

3 août (56^e jour). — Mort de l'animal qui présentait de la diarrhée depuis la veille.

A l'autopsie, qui est pratiquée presque immédiatement, on constate que le foie est pâle, un peu jaune, tandis que la rate est grosse, noirâtre.

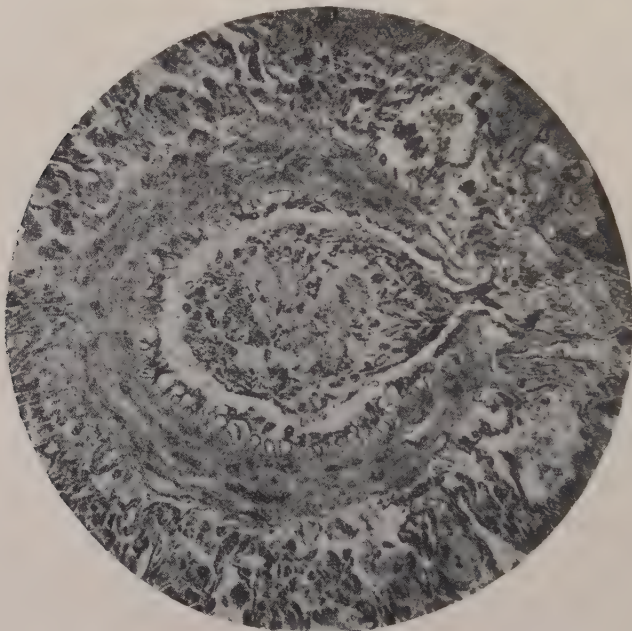


FIG. 22.

Foie du cobaye 44/88

(Injection péri-splanchnique gauche le 1/20 cc. d'une solution d'arséniate de soude à 1/6.000. Mort le 56^{me} jour.) Thrombose artérielle.

La muqueuse gastrique est congestionnée, de même que l'intestin grêle. Le gros intestin est le siège de suffusions hémorragiques; on constate une grosse hypertrophie congestive des follicules clos. Les ganglions iléo-cæcaux présentent quelques points hémorragiques.

Examen histologique du foie :

Les cellules parenchymateuses paraissent sensiblement normales

sur les colorations ordinaires, mais les imprégnations osmiques montrent une stéatose modérée. Dans la région centro-lobulaire, presque toutes les cellules présentent quelques vacuoles graisseuses qui restent d'ailleurs de dimensions modérées.

Les sinusoides ont une largeur à peu près normale; on note seulement quelques hématies dans leur intérieur.

Les cellules de Kupffer sont fortement hypertrophiées.

La réaction endothéliale est d'une intensité toute spéciale. Les cellules sont grosses, tuméfiées, et certaines desquamées. De plus, dans plusieurs branches artérielles, on note à l'intérieur de la lumière artérielle un thrombus qui ne l'obstrue pas entièrement, laissant une zone étroite entre lui et la paroi. Ces thrombus sont formés de quelques cellules mononucléées et probablement de fibrine (fig. 22). La tunique moyenne de l'artère n'est pas respectée et en quelques points on y note un certain degré de nécrose.

Autour des espaces portes, on remarque quelques cellules lymphoïdes.

Cet animal a donc réagi à l'injection péri-splanchnique de 0 mgr. 008 d'arséniate de soude par une hépatite graisseuse discrète accompagnée d'une hyperplasie réticulo-endothéliale extrêmement marquée puisqu'elle a pu engendrer des thromboses artérielles. L'évolution de ces lésions a été subaiguë; elles n'ont amené la mort de l'animal qu'au bout de près de deux mois.

Voici un animal, chez lequel l'évolution de l'hépatite a été encore plus lente, de sorte que nous avons pratiqué chez lui deux injections analogues :

COBAYE 44/89. 245 grammes.

12 juin. — Injection péri-splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'une solution d'arséniate de soude à 1/60.000^e, soit 0 mgr. 0008 d'arséniate de soude.

On n'assiste à aucune chute de poids : celui-ci est de 255 grammes le 14 juin, de 300 grammes le 20 juin, de 325 grammes le 29 juin, de 395 grammes le 18 juillet. Mais on note une albuminurie intermittente.

2 août (62^e jour). — 415 grammes. Albuminurie. Laparotomie exploratrice. On ne constate rien d'anormal. Biopsie hépatique. Même injection péri-splanchnique gauche que la première fois.

3 août. — 390 grammes. Albuminurie massive.

13 août. — 415 grammes. Albuminurie.

28 août. — 430 grammes. Pas d'albuminurie.

10 septembre (94^e jour). — Mort de l'animal. L'autopsie ne montre pas de lésion évidente.

Examen histologique du foie prélevé par biopsie le 2 août :

L'aspect du parenchyme hépatique est entièrement normal.

Il n'y a aucune congestion.

On ne relève même aucune réaction réticulo-endothéliale nette.

Examen histologique du foie prélevé à l'autopsie le 10 septembre :

On note essentiellement une énorme congestion veino-capillaire.

Les veines sus-hépatiques sont très dilatées. Les capillaires sont gorgés de globules rouges et disloquent complètement les travées hépatiques. On a l'impression que le parenchyme hépatique est presque noyé par l'afflux hématisé.

En dehors de leur compression et de leur déformation produites par cette congestion, les cellules parenchymateuses paraissent normales.

On ne note pas de réaction réticulo-endothéliale nette.

Autour des espaces portes, on constate de nombreuses cellules rondes, d'aspect lymphoïde.

A la première injection, l'animal avait, semble-t-il, réagi seulement par une albuminurie intermittente. La seconde injection entraîna sa mort en 32 jours. L'atteinte hépatique resta minime, se bornant en une grosse congestion du foie prélevé à l'autopsie.

VI. — Injections de toxine diphtérique

L'injection de toxine diphtérique au contact des nerfs sympathiques détermine chez le cobaye la mort de l'animal avec grosses lésions hémorragiques du tube digestif, même si la quantité injectée est très inférieure à la dose ordinairement toxique. Nous serons brefs sur cette partie de nos recherches, l'action de la toxine diphtérique sur le sympathique devant faire l'objet d'un travail de notre collègue, Mlle LADET.

D'ailleurs, l'action sur le foie paraît être ordinairement accessoire, au sein du grand syndrome d'intoxication sympathique. Même lorsque l'injection est faite dans le pédicule hépatique, elle est nettement moins intense que celle d'autres organes.

Voici un protocole démonstratif :

COBAYE 48/72. 360 grammes.

24 octobre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'une solution de toxine diphtérique à 1/1.000^e, soit 1/20.000^e cc. de toxine.

26 octobre (3^e jour). — Mort de l'animal.

A l'autopsie, pratiquée presque immédiatement, on est frappé par la fétidité du cadavre.

On note sur la première portion du duodénum un hématome de la taille d'une lentille.

Sur le pancréas, on voit également une zone noirâtre, d'aspect infarcté.

Les surrénales sont violacées, mais sans hémorragie interstitielle.

Le foie est de couleur gris violacé.

L'urine trouvée dans la vessie contient une dose massive d'albumine.

Examen histologique du foie :

On note un certain degré de congestion hématique, surtout au voisinage des veines sus-hépatiques.

Les cellules parenchymateuses paraissent normales sur les colorations ordinaires. Par l'imprégnation osmique, on constate une légère stéatose. Quelques cellules, siégeant plutôt dans la zone centro-lobulaire, contiennent quelques vacuoles de graisse. Les cellules de Kupffer sont sensiblement normales.

Les endothéliums artériels sont nettement tuméfiés.

L'élément hépatique a donc été minime chez cet animal mort en 48 heures de grand syndrome toxique sympathique. Il s'est borné à un léger degré de stéatose.

Chez l'animal suivant, il est un peu plus net.

COBAYE 48/82. 330 grammes.

26 octobre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'une solution de toxine diphtérique à 1/2.000^e, soit 1/40.000^e cc. de toxine.

27 octobre. — 295 grammes. Animal très prostré.

28 octobre. — 265 grammes. Albuminurie. Epistaxis bilatérale. Hypothermie à moins de 35°.

L'animal sur le point de mourir est sacrifié (3^e jour).

A l'ouverture de l'abdomen, on retrouve la même fétidité que chez l'animal précédent.

Le foie est pâle, jaunâtre.

On voit sur le cæcum une tache hémorragique d'un centimètre de diamètre.

Examen histologique du foie :

L'ensemble du parenchyme apparaît normal, sans congestion, ni dilatation capillaire.

Mais il existe un certain nombre d'îlots bien limités, ou les cellules sont en homogénéisation protoplasmique, avec pycnose nucléaire. Plusieurs de ces cellules contiennent d'assez nombreuses vacuoles graisseuses.

En dehors de ces îlots, quelques rares cellules contiennent aussi de la graisse.

La réaction kupfférienne est très minime et l'endothéliite artérielle peu accusée.

Chez cet animal, de véritables lésions du parenchyme hépatique ont donc été constituées.

Ce qui est intéressant surtout dans les deux protocoles que nous avons donnés, c'est la faiblesse de la dose de toxine qui a déterminé la mort de l'animal. Mais, parmi les lésions réalisées, l'élément hépatique est resté au second plan.

VII. — Injections de substances diverses

Nous avons poursuivi notre expérimentation en faisant agir un très grand nombre de substances. Pour éviter d'inutiles redites, nous serons brefs sur cette partie de nos expériences. Les résultats obtenus ont d'ailleurs été de même ordre.

C'est ainsi que l'injection d'histamine au contact du sympathique produit toujours de très violentes réactions, s'accompagnant de lésions viscérales graves et diffuses. Nous en donnerons seulement un exemple destiné à mettre en évidence l'élément hépatique dans la réaction ainsi produite :

COBAYE 41/12. 490 grammes.

22 juin. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/20° cc. d'Imido Roche, c'est-à-dire 0 mgr. 05 d'histamine.

23 juin. — 470 grammes. Albuminurie.

25 juin. — 400 grammes. L'animal, qui était en état de grossesse, avorte.

26 juin. — 385 grammes. Continuation de l'hémorragie vulvaire.

27 juin (6^e jour). — L'animal mourant est sacrifié.

A l'autopsie, en dehors des lésions utérines, on note la coloration chamois du foie, qui est parsemé d'îlots jaunâtres.

Examen histologique du foie :

On constate une importante dilatation des capillaires, dans lesquels on ne trouve que quelques globules rouges, le reste semblant constitué par de l'œdème.

Les cellules hépatiques sont d'aspect très variable suivant les régions. Il existe, en effet, un certain nombre de plages bien limitées, dans lesquelles les cellules ont un protoplasme métachromatique, se colorant en orange par l'éosine. La plupart de leurs noyaux sont petits, pycnotiques; d'autres, au contraire, se colorent mal. Entre ces cellules, on note quelques rares polynucléaires.

D'une façon générale, on constate une importante stéatose, qui prédomine nettement sur les cellules des plages que nous venons de décrire. Mais les cellules du reste du parenchyme n'en sont pas exemptes.

Les cellules de Kupffer sont fortement hypertrophiées.

L'endothéliite artérielle est très accusée.

Autour des espaces portes, on voit un nombre notable de cellules ayant pour la plupart l'aspect lymphoïde.

Dans le protocole qu'on vient de lire, le choc histaminique a donc produit, au niveau du foie, non seulement une importante réaction réticulo-endothéliale, mais aussi des lésions parenchymateuses sévères.

Voici maintenant un exemple de choc peptonique :

COBAYE 46/28.

17 novembre. — Injection autour du splanchnique gauche de 1/20^e cc. d'une solution de peptone à 5 %.

5 décembre. — L'animal est sacrifié.

A l'autopsie, on constate que la rate est grosse, très rouge, le foie un peu pâle.

Sur la muqueuse gastrique, on note d'importantes suffusions hémorragiques. Sur l'intestin grêle, une plaque de Peyer est grosse et hémorragique.

Examen histologique du foie :

On constate une hyperplasie nette du système réticulo-endothélial: cellules de Kupffer et endothélium artériel.

Il n'y a aucune congestion capillaire, ni aucune réaction lympho-conjonctive.

Au point de vue parenchymateux, on note surtout la disparition

complète des cellules sombres. On ne trouve que des cellules claires, dont certaines sont même en état de clarification avancée, le protoplasme étant réduit à quelques travées unissant le noyau à la membrane.

Dans de très rares cellules, on voit quelques vacuoles de graisse.

Chez cet animal, en somme, le choc peptonique, qui d'ailleurs n'a pas été mortel, a donné d'importantes réactions digestives et aussi spléniques, sans que l'atteinte hépatique dépasse bien nettement l'élément réticulo-endothélial.

Dans le but d'étudier si une simple irritation des nerfs du foie par des substances non toxiques était capable de produire des lésions hépatiques analogues à celles que provoquaient des doses infimes de toxique, nous avons injecté au contact des nerfs du pédicule hépatique ou des splanchniques, des poudres végétales, comme la poudre de lycopode, de tapioca, ou un produit plus irritant comme le xylol.

D'une façon générale, nous n'avons rien obtenu de net par ces procédés. Tel est le cas de l'animal suivant, chez lequel l'injection dans le pédicule hépatique d'une émulsion de tapioca n'a pas déclenché de lésions hépatiques manifestes.

COBAYE 41/69. 360 grammes.

20 juillet. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/10^e cc. d'émulsion de tapioca.

L'animal ne présente aucun symptôme pathologique. Sa courbe pondérale continue régulièrement.

30 août (42^e jour). — L'animal, bien portant, est sacrifié. L'autopsie est entièrement négative.

Examen histologique du foie :

L'aspect du foie est entièrement normal. Il n'y a ni congestion, ni hyperplasie réticulo-endothéliale.

On note pourtant l'existence de quelques cellules lymphoïdes autour des espaces portes.

Analogue est le protocole suivant consécutif à une injection de xylol où pourtant l'atteinte sympathique s'est manifestée par de minimes lésions gastriques.

COBAYE 48/28. 320 grammes.

28 septembre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/20^e cc. d'huile xylolée à 1/10^e.

7 octobre (10^e jour). — L'animal, bien portant, est sacrifié.

L'autopsie est négative, en dehors de la constatation de minimes érosions de la muqueuse gastrique.

Examen histologique du foie :

Le foie, dans l'ensemble, est normal.

Toutefois, on note un certain degré d'endothéliite artérielle et d'hypertrophie des cellules de Kupffer.

Quelques cellules lymphoïdes sont groupées autour des espaces portes.

Dans certains cas, d'ailleurs, ces injections de poudres irritantes ont pu amener la mort de l'animal, sans qu'on trouve de lésions hépatiques plus nettes.

COBAYE 46/38. 290 grammes.

21 novembre. — Injection dans le pédicule hépatique de 1/10^e cc. d'une émulsion de poudre de lycopode.

23 novembre (3^e jour). — Mort de l'animal.

L'autopsie est entièrement négative.

Examen histologique du foie :

Les cellules hépatiques paraissent absolument normales.

Les capillaires sont notablement élargis, mais semblent occupés uniquement par de l'œdème.

Les cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées.

Les veines sus-hépatiques sont fortement dilatées.

On constate surtout un important degré d'endothéliite artérielle. Certaines artères ont une lumière complètement obstruée par les cellules endothéliales desquamées.

Dans l'ensemble, on voit par conséquent que l'irritation mécanique des nerfs du foie a produit un certain degré de réaction réticulo-endothéliale. Mais l'action s'est bornée là et nous n'avons jamais constaté de lésion du parenchyme hépatique proprement dit à la suite de telles injections.

Assez analogue a été l'action de la silice colloïdale. Parmi les expériences que nous avons faites à l'aide de cette substance, nous donnerons le protocole suivant, qui est surtout intéressant par l'intensité de la réaction sympathique générale et par la participation inusitée de la vésicule biliaire :

COBAYE 48/64. 375 grammes.

20 octobre. — Injection au contact du splanchnique gauche de 1/4 cc. d'une solution de silice colloïdale.

26 octobre. — 330 grammes. Pas d'albuminurie.

27 octobre (8^e jour). — Mort de l'animal.

A l'autopsie, on trouve un foie d'aspect normal. Mais la vésicule biliaire est grosse, tendue et contient un liquide hémorragique.

Sur l'intestin, on note une hypertrophie non hémorragique des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques sont très augmentés de volume et présentent quelques points hémorragiques.

On constate une hémorragie de la médullaire de la surrénale droite.

L'urine trouvée dans la vessie contient de l'albumine.

Examen histologique du foie :

On constate surtout une congestion extrêmement marquée. Les capillaires sont distendus, gorgés de globules rouges et disloquant les travées. Les veines sont considérablement dilatées.

En dehors de cette congestion, on ne trouve pas d'autres lésions. L'atteinte réticulo-endothéliale elle-même n'est pas évidente.

En somme, la silice colloïdale, malgré les lésions, diffuses qu'elle a provoquées, n'a pas, elle non plus, créé d'altération nette du parenchyme hépatique.

D'une façon générale, on peut donc dire que des substances considérées comme non toxiques ont pu avoir sur le sympathique hépatique une action du même ordre, mais moins intense que les dilutions infra-toxiques des poisons classiques du foie. Elles ont produit la réaction réticulo-endothéliale, mais ont été insuffisantes à amener des dégénérescences parenchymateuses ou des proliférations conjonctives nettes.

VIII. — Action mécanique sur les nerfs

Nous avons enfin, quelquefois, créé une irritation mécanique brutale en posant une ligature serrée autour d'un nerf. Cette intervention est ordinairement mortelle pour le cobaye et réalise des lésions diffuses et souvent importantes. Mais au point de vue hépatique, l'atteinte nous a paru ne pas dépasser le stade réticulo-endothélial.

Nous donnerons de ces constatations ce protocole justificatif :

COBAYE 48/29.

29 septembre. — Pose d'une ligature serrée autour du splanchnique gauche.

L'animal meurt 45 minutes après.

On constate quelques hémorragies de la surrénale et de minimes érosions gastriques.

Examen histologique du foie :

Les cellules hépatiques paraissent absolument normales.

Les capillaires ne sont guère distendus, mais on trouve quelques rares hématies dans leur intérieur.

Les cellules de Kupffer sont légèrement hypertrophiées.

On note surtout une endothéliite artérielle extrêmement prononcée. Les cellules endothéliales sont très tuméfiées. Certaines détachées encombrant la lumière artérielle, tandis que certaines parties de la paroi du vaisseau sont privées de leur revêtement endothélial.

En somme, chez cet animal, la ligature du splanchnique gauche a amené la mort en 45 minutes, en donnant diverses lésions viscérales à tendance hémorragique. Dans le foie, l'irritation nerveuse n'a eu le temps que de produire de l'endothéliite artérielle, mais nous pouvons insister sur l'importance de cette dernière réaction.

Dans l'ensemble, on peut considérer, par conséquent, que l'irritation mécanique des nerfs du foie peut déterminer une réaction du système réticulo-endothélial hépatique, mais que l'action s'arrête ordinairement à ce stade. Peut-être en réalisant une action mécanique moins brutale et plus prolongée pourrait-on obtenir des lésions hépatiques plus importantes.

Quoi qu'il en soit, l'intérêt dogmatique du protocole précédent ne peut échapper. Il montre qu'une influence purement mécanique, ne faisant intervenir aucune substance étrangère, peut produire une action analogue à celle d'un produit toxique. Il permet de se demander si l'influence d'une substance chimique sur un organe tel que le foie, lorsqu'elle se fait par l'intermédiaire du système nerveux végétatif, ne peut être réduite à une banale action mécanique.

C. — INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats que nous avons obtenus appellent un certain nombre de commentaires et soulèvent des problèmes que nous ne pourrons qu'évoquer. Ils heurtent trop de dogmes admis en pathologie pour que nous puissions considérer nos expériences autrement que comme une introduction à des recherches ultérieures.

Deux points essentiels doivent être spécialement commentés, en conclusion de nos expériences : le mécanisme spécial des actions toxiques que nous avons produites ; l'interprétation des lésions hépatiques obtenues et la façon dont on peut concevoir leur pathogénèse.

I. — L'action toxique réalisée par l'intermédiaire du sympathique

Comme nous l'avons souligné à diverses reprises, nous avons toujours injecté à nos animaux des doses de produit largement inférieures à celles qui sont ordinairement toxiques. Ce fait est évident dans nos expériences sur le phosphore et sur la toxine diphtérique : nous n'avons guère dépassé pour ces substances le cinquantième de la dose minima toxique par voie générale. Il l'est encore plus pour le chloroforme, l'arsenic ou le plomb. Il est hors de toutes discussions pour l'alcool. La quantité d'alcool injecté était, en effet, de l'ordre du centigramme !

Il ne saurait être question, par conséquent, d'une action toxique banale. On ne saurait dire non plus que nos injections ont été plus actives parce que le lieu d'introduction permettait une arrivée plus complète du produit dans le foie. Si cette hypothèse était formulée pour nos injections dans le pédicule hépatique, il suffirait de comparer nos résultats à ceux qui ont été obtenus par injection dans la veine porte ou le péritoine. Pour nos expériences effectuées par voie péri-

splanchnique gauche, on ne peut évidemment parler d'une augmentation apportée dans les facilités d'accès au foie du produit introduit.

Force est, par conséquent, d'invoquer un mécanisme différent de celui de l'agression directe d'un agent toxique sur la cellule hépatique. Or, nous n'avons obtenu d'action toxique que lorsque nous déposons nos solutions au contact des nerfs du foie, soit dans leur trajet préganglionnaire (splanchniques), soit dans leur trajet postganglionnaire (nerfs du pédicule hépatique). Les injections pratiquées au contact d'autres nerfs, notamment du pneumogastrique et du sympathique cervical, ont été sans action. A plus forte raison, l'ont été les banales introductions entérales et parentérales de solutions à la même dose ou même à des doses notablement supérieures. C'est donc bien le lieu d'injection spécial qui a été la cause de l'intensité de l'effet que nous avons obtenu. *Les hépatites que nous avons réalisées, de même que la mort des animaux, que ces lésions hépatiques ont sans doute contribué à hâter, ont par conséquent été obtenues par l'intermédiaire du sympathique et, en particulier, de sa portion hépatique.*

Il faut donc considérer que, sous l'action d'une dose infime de toxique, les fibres sympathiques ont réagi d'une façon spéciale. Quelquefois, le résultat de cette réaction sympathique est la mort de l'animal sans constitution de lésions viscérales constatables. Mais plus souvent, les organes tributaires du nerf, sur lequel l'agression a été réalisée, réagissent par la constitution d'importantes altérations. Le tissu lymphoïde intestinal est peut-être le système dont la réaction est la plus constante et la plus nette. Les reins, la rate, l'utérus, la muqueuse gastrique participent souvent à ce processus pathologique : les modalités de leurs réactions ont été antérieurement précisées ou feront l'objet de travaux ultérieurs. Quant au foie, il s'associe ordinairement au tableau morbide, qu'il peut même dominer par l'intensité de ses lésionss.

Nous sommes contraints pour qualifier les phénomènes qui prennent naissance dans les nerfs sur lesquels a porté notre intervention d'employer le terme vague de *réaction sympathique*. Ils ne correspondent, en effet, à aucune des fonctions qu'on reconnaît ordinairement à ces nerfs. Leur mécanisme nous échappe encore totalement. Nous pouvons toutefois dé-

finir cette réaction sympathique par trois particularités essentielles.

La première est l'*absence de rapports entre la dose injectée et les résultats obtenus*. Les lésions hépatiques n'ont été ni plus ni moins intenses, la mort n'a été ni plus ni moins rapide, selon que la solution d'huile phosphorée était de 1/1.000 ou à 1/10.000, selon que l'alcool était à 10° ou à 40°. Que l'on envisage le degré de la dilution ou la quantité de produit actif injecté, il est impossible de trouver un rapport entre ces éléments et les effets obtenus.

La seconde caractéristique est réalisée par les *différences de susceptibilité individuelle des animaux* à l'égard de l'agression. A des injections en tous points semblables, certains animaux meurent dans les 24 heures, d'autres ne succombent qu'au bout d'une semaine, certains après un épisode pathologique se remettent, quelques-uns enfin semblent ne présenter aucun trouble morbide. Les mêmes discordances se retrouvent si on compare l'intensité, ou le type des lésions hépatiques : nous ignorons absolument, par exemple, pourquoi nous avons obtenu dans certains cas une hépatite graisseuse et dans d'autres une hépatite cytolytique sans la moindre stéatose.

Enfin une troisième particularité nous semble être l'*absence de spécificité des phénomènes obtenus par les agents toxiques agissant sur le sympathique*. On a pu remarquer combien sont comparables, par exemple, les protocoles d'injection d'huile phosphorée et d'alcool. Il est difficile d'assigner à un des produits que nous avons utilisés une toxicité plus grande ou une tendance à réaliser spécialement un certain type d'hépatite. Peut-être le phosphore donne-t-il plutôt une dégénérescence graisseuse, l'alcool une réaction mésenchymateuse. Il s'agit là de nuances plus que de différences.

Telles sont les modalités que nous avons constatées dans l'action toxique spéciale que nous avons réalisée. Il nous reste maintenant à interpréter les lésions hépatiques obtenues.

II. — Les lésions hépatiques réalisées par l'intermédiaire du sympathique

Si on essaie de faire la synthèse des caractères des hépatites que nous avons obtenues, on voit qu'on y trouve l'association de trois éléments : un constant, réticulo-endothélial ; deux inconstants, parenchymateux et mésenchymateux. En outre, peuvent s'observer des troubles circulatoires, plus ou moins importants, dont le plus typique est la dilatation veino-capillaire.

Nous allons envisager l'un après l'autre ces quatre éléments, puis nous essaierons de dégager une interprétation pathogénique.

I° LA DILATATION VEINO-CAPILLAIRE

Elle a été observée dans un tiers des cas environ. Quelquefois, elle est considérable, dilacérant les travées hépatiques, réalisant de véritables lacs sanguins. Plus souvent elle est modérée. Elle peut enfin, dans un bon nombre de cas, faire totalement défaut.

Il existe deux types, parfois associés, de dilatation capillaire. Le plus souvent, les capillaires sont gorgés de globules rouges ; dans certains cas, peuvent s'associer quelques leucocytes. D'autres fois, les capillaires sont aussi dilatés, mais ils sont occupés par un réticulum anhiste, qui semble représenter le vestige de l'œdème.

Quel que soit le type de la dilatation capillaire, il est accompagné par une dilatation veineuse, soit exclusivement sus-hépatique, soit ordinairement bi-veineuse. Nous n'avons pas relevé de lésions manifestes des parois veineuses.

On peut se demander quelle est la signification de cette dilatation veineuse et capillaire. Elle ne semble pas sous la dépendance des perturbations apportées à la circulation générale ou portale. Il est plus vraisemblable d'y voir une paralysie des vaso-constricteurs. On sait qu'une partie importante des nerfs du foie, la mieux connue d'ailleurs, est vaso-constrictive. On peut admettre que dans les réactions sympathiques, les

fibres vaso-constrictives puissent relâcher leur tonus et produire une vaso-dilatation hépatique brutale. Il est possible, d'ailleurs, que la réaction inverse vaso-constrictive puisse se produire, mais il est malheureusement difficile de reconnaître histologiquement ce phénomène.

Que le contenu des sinusôides soit hématique ou œdémateux, il s'y associe toujours une dilatation des veines qui sont gorgées de globules rouges. Nous ignorons tout des raisons du contraste entre la congestion œdémateuse des capillaires et la congestion hématique des veines. Peut-être se produit-il un barrage à l'abouchement des sinusôides dans les veines, de sorte que seul le plasma distend les capillaires.

Quoi qu'il en soit, cet élément veineux de la réaction sympathique hépatique nous a paru indépendant des autres éléments et ne commander aucun de ceux-ci. Même dans les cas où la dilatation était considérable, elle n'a pas semblé produire par elle-même de lésions parenchymateuses.

2° L'HYPERPLASIE RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE.

Contrairement à la précédente, cette réaction nous a paru pratiquement constante. Elle est manifeste tant sur le système kupfferien, que sur l'endothélium artériel.

Les *cellules de Kupffer* sont en règle fortement augmentées de volume ; elles occupent une partie importante de la largeur des sinusôides. Leur morphologie est quelquefois modifiée, soit par le nombre de leurs mitoses, soit par leur transformation : on peut assister, en effet, à leur mobilisation, sous forme de macrophages, ou plus rarement d'histiocytes.

Un autre élément, plus particulier celui-là, de la réaction réticulo-endothéliale est l'*endothéliite artérielle*. Nous l'avons observée avec une constance tout à fait remarquable. Elle mérite que nous reprenions son étude synthétique, car elle n'a guère été signalée jusqu'ici en pathologie hépatique, sans doute parce que l'attention n'a pas été attirée sur elle.

La première phase de cette endothéliite est constituée par la tuméfaction des cellules endothéliales, qui prennent un aspect pyriforme et font une saillie angulaire dans la lumière artérielle. Puis on assiste à la pédiculisation de ces cellules, dont la partie principale se rapproche du centre du vaisseau, tandis qu'une sorte de pied étiré les relie seulement aux au-

tres tuniques vasculaires. Dans un troisième stade, se produit la desquamation ; on voit alors les parois artérielles privées de revêtement endothélial sur une certaine étendue, tandis qu'en certains points du vaisseau, les cellules endothéliales libres s'accumulent, tassées les unes contre les autres, et obstruent une partie de la lumière vasculaire. Enfin le dernier stade est constitué par la thrombose artérielle : l'artère est alors bouchée par un paquet de fibrine, englobant quelques cellules d'origine endothéliale. Ordinairement, un étroit espace est respecté entre le thrombus et la paroi artérielle.

A ces lésions de l'endothélium artériel, s'associent parfois des altérations de la tunique moyenne du vaisseau : on a vu quelquefois, en effet, une nécrose hyaline de cette tunique. Mais ce fait est rare, si on le compare à la constance de l'endothéliite.

Il est vraisemblable que cette réaction réticulo-endothéliale est directement sous la dépendance de l'irritation sympathique. Cette interprétation est d'ailleurs tout à fait admissible si on se rappelle que l'histologie montre que des fibres nerveuses se mettent en contact direct avec les cellules de Kupffer et aussi avec les cellules endothéliales.

3° LES DÉGÉNÉRESCENCES PARENCHYMATEUSES.

Dans un grand nombre de cas, nous avons pu mettre en évidence d'importantes lésions de cellules hépatiques. Leur type a été très variable d'un cas à l'autre et souvent sur un même foie, on pouvait observer des lésions de types divers.

Schématiquement, on peut les grouper en quatre modes essentiels :

a) *La dégénérescence graisseuse* : Elle prend une valeur toute spéciale chez le cobaye, dont le foie ne contient ordinairement qu'une quantité infime de graisse. Son intensité est aisée à préciser par l'examen histologique, grâce aux colorations électives comme l'imprégnation osmique que nous avons utilisée.

Dans les cas les plus intenses, on constate une stéatose massive, occupant toutes les cellules d'une partie plus ou moins importante du lobule ; c'est alors toujours la partie centro-

lobulaire qui est atteinte. Au contraire, la moitié ou le tiers périphérique du lobule est alors exempt de graisse.

Dans des cas moins prononcés, il n'y a que quelques cellules qui contiennent des vacuoles graisseuses ; dans ces cas, bien que le pourtour des veines sus-hépatiques soit le plus atteint, la systématisation est moins évidente.

b) *La dégénérescence cytolitique.* C'est un type d'hépatite fréquemment rencontré et qui atteint les cellules d'une façon très diffuse. Il y a non seulement une généralisation des cellules claires, avec disparition des cellules sombres, mais une véritable lyse du protoplasme cellulaire avec margination, puis disparition du chondriome. Les noyaux, dans ces cas, prennent ordinairement mal les colorants. A un stade plus avancé, on peut voir la cellule se vider complètement de son contenu ou même l'intérieur de plusieurs cellules venir en communication.

c) *La dégénérescence atrophique homogène avec pycnose nucléaire :* C'est un type de lésion que nous avons moins souvent rencontré et qui frappait toujours un nombre plus restreint de cellules. Le protoplasme dans ces cas devient homogène, se colorant intensément par l'éosine. En même temps, le plus souvent, le noyau apparaît petit, ratatiné, fortement coloré. Ce type lésionnel est souvent associé avec le type suivant.

d) *La dégénérescence nécrotique insulaire :* Il s'agit dans ces cas de lésions bien limitées, constituant des sortes d'îlots irrégulièrement placés dans l'architecture lobulaire. Ces îlots sont de deux types essentiels.

Parfois, ils sont constitués par des cellules cytolysées, réduites à leur membrane, qui tranchent au sein d'un parenchyme d'aspect normal. Dans ces cas, on ne voit aucune infiltration secondaire.

D'autres fois, les cellules ont perdu leurs contours et forment une plage homogène colorée par l'éosine. La plage est alors occupée par de très nombreux polynucléaires tassés les uns contre les autres. Autour des îlots on voit souvent une couronne irrégulière de cellules en dégénérescence atrophique homogène et quelques polynucléaires dans les capillaires voisins.

Il est difficile d'établir un rapport entre le type de lésion cellulaire observé et l'évolution pathologique. D'une façon générale, il semble toutefois que les deux premiers types correspondant aux hépatites suraiguës, les deux derniers aux hépatites déjà plus lentes amenant la mort en une semaine au plus.

L'importance du fait que nous avons obtenu de telles lésions cellulaires avec des doses infimes de toxique est évidente. On ne peut parler d'action directe de l'agent toxique sur la cellule, mais seulement de l'action sur la cellule des nerfs irrités d'une façon spéciale par notre intervention. Les lésions produites sont donc bien le résultat de l'intervention des nerfs proprement cellulaires. Nous avons vu histologiquement que ces nerfs existent, que les fibres nerveuses parviennent jusqu'au contact des cellules, ou peut-être dans leur intérieur. Nous avons démontré par la physiologie qu'il existe de véritables nerfs sécréteurs de la cellule hépatique. Nos expériences prouvent que ces nerfs ont aussi un rôle trophique.

4° LA PROLIFÉRATION CONJONCTIVE.

Dans un certain nombre de cas, une véritable prolifération conjonctive s'est constituée. Dans un premier stade il s'agissait de cellules lymphoïdes groupées autour des espaces portes. Puis ces cellules devenaient des fibroblastes et ces îlots lymphoïdes augmentaient de dimensions et s'insinuaient autour des lobules. Enfin nous avons quelquefois observé l'apparition de collagène entre ces cellules, réalisant des îlots lympho-conjonctifs. Dans certains cas, une véritable sclérose hépatique était ainsi observée, sous forme de bandes conjonctives plus ou moins épaisses, séparant les lobules.

Le déterminisme de cette prolifération conjonctive nous a paru échapper à toute systématisation. Quelquefois, au bout d'une évolution pathologique de 2 à 3 jours, une réaction lymphoïde déjà intense se manifestait. Inversement la prolongation de l'évolution, la répétition des injections ne nous a pas paru entraîner une augmentation bien nette de cette prolifération.

D'autre part, les lésions cellulaires et la prolifération conjonctive n'ont pas entre elles de rapports évidents. Chez des animaux morts avec de grosses lésions parenchymateuses, nous n'avons souvent trouvé aucune réaction conjonctive. Chez d'autres présentant une importante prolifération lympho-conjonctive, nous n'avons pu déceler de lésions cellulaires. Nous avons eu nettement l'impression que la réaction mésenchymateuse pouvait être isolée et n'était point commandée par une atteinte parenchymateuse préalable.

Certes, nos expériences sont trop spéciales pour que nous puissions entrer dans le débat entre les partisans et les adversaires de la dépendance de l'élément mésenchymateux et de l'élément parenchymateux dans les hépatites. Mais il nous a semblé que, dans certains cas, les lésions hépatiques produites par un mécanisme nerveux pouvaient montrer une dissociation et une indépendance entre ces deux éléments.

5° HISTOGÉNÈSE DE CES LÉSIONS HÉPATIQUES.

Pour ce qui est du mécanisme de la constitution des lésions hépatiques que nous venons de décrire, nous sommes réduits à des hypothèses.

Nous avons dit que les divers systèmes tissulaires du foie pouvaient participer à la réaction. Or les études histologiques montrent qu'il n'est pas d'élément hépatique qui ne reçoive de fibres nerveuses. On peut donc supposer que la réaction sympathique a porté concurremment sur ces divers éléments et produit de cette manière des lésions prédominant sur l'un ou l'autre d'entre eux.

Il est possible toutefois de faire une supposition différente. On n'a pas manqué d'être frappé à la lecture de nos protocoles par l'intensité et par la constance de la réaction réticulo-endothéliale. En particulier, on a pu remarquer qu'il existe une lésion que nous avons toujours observée après intervention sur le sympathique, c'est l'endothéliite artérielle. Celle-ci est souvent desquamative et elle est quelquefois thrombosante. Il semble que son atteinte soit la première en date au cours de la constitution des lésions que nous avons observées. Il est possible, par conséquent, que de telles lésions artérielles entraînent par elles-mêmes des perturbations dans la nutrition

cellulaire et déclenchent ainsi les dégénérescences cellulaires.

Il ne s'agit là que d'une hypothèse et, en l'état actuel des choses, il nous est impossible de préciser l'histogénèse des lésions que nous avons obtenues.

6° INTERPRÉTATION NOSOLOGIQUE DE CES LÉSIONS HÉPATIQUES.

Si l'on essaie de faire une synthèse des caractères histologiques des lésions hépatiques que nous avons déterminées, on ne peut manquer de les rapprocher de l'inflammation hyperergique. Nous retrouvons l'œdème, la stase vasculaire, les altérations des endothéliums et l'hyperplasie des cellules réticulées qui caractérisent ce type d'inflammation. Nous observons aussi bien souvent la clarification qui représente la modalité réactionnelle classiquement attribuée à la cellule hépatique lorsqu'elle participe à cette réaction. Aussi n'hésitons-nous pas à considérer les lésions hépatiques que nous avons observées comme des manifestations d'*hépatite hyperergique*, dont une des particularités est qu'elles ont été obtenues par intervention sur le sympathique.

A ce titre, nos expériences constituent un complément aux études de REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN et DU BUIT sur le rôle du système neuro-végétatif dans l'inflammation hyperergique et les réactions d'hypersensibilité. Elles constituent l'application à la pathologie hépatique de ces études d'ensemble.

Nous pouvons conclure par conséquent que les agents qui interviennent sur le foie par l'intermédiaire du système sympathique, donnent naissance à des lésions de type hyperergique, dans lesquelles la participation réticulo-endothéliale représente un élément dominant sinon l'intermédiaire obligatoire.

Cette interprétation de nos expériences va nous aider à les appliquer à la clinique humaine.

D. — APPLICATION DES DONNEES EXPERIMENTALES A LA PATHOGENIE DE CERTAINES HEPATITES OBSERVEES CHEZ L'HOMME

Les recherches que nous avons poursuivies, dans le but de mettre en évidence le rôle du système nerveux autonome dans la pathologie de certaines hépatites, sont restées volontairement cantonnées au domaine expérimental. C'est dans ce domaine seulement que nous déposons des faits, qui pourront être précisés et dont l'interprétation pourra être discutée. Le moment est venu pourtant de nous demander quelles applications cliniques nos résultats peuvent avoir.

Le problème que nous posons ici est de savoir s'il existe certaines hépatites observées en clinique humaine, dans lesquelles un mécanisme sympathique pourrait être envisagé. Nous ne possédons aucun document nous permettant de répondre d'une façon affirmative à cette question ; nous sommes contraints d'émettre des hypothèses.

Nous tenons d'abord à préciser qu'il n'est pas dans nos intentions de donner à nos constatations expérimentales une extension abusive. Il est infiniment probable que les agents toxiques peuvent avoir une action directe sur le foie et plus particulièrement sur la cellule hépatique. Il est probable que ce mécanisme ordinairement admis réponde à la majorité des cas d'hépatite. Tel est le cas, en particulier, des altérations hépatiques consécutives à l'introduction d'une dose massive de toxique.

Mais il s'en faut que dans toutes les hépatites diffuses observées en clinique ou constatées anatomiquement, la notion de l'absorption massive ou prolongée d'une substance toxique puisse être démontrée. Dans la plupart des cirrhoses, dans beaucoup d'ictères, pour ne prendre que ces deux exemples, la nature infectieuse ou toxique se discute ; même lorsqu'on admet l'étiologie toxique, il est souvent bien difficile de préciser quel agent toxique peut être incriminé. Les points obscurs dans la pathogénie des hépatites sont encore très

nombreux et on peut se demander si le mécanisme de la production de telles lésions est toujours univoque. Il n'est pas illogique de supposer que, tandis que beaucoup d'hépatites relèvent d'une action toxique directe, d'autres dépendent d'un mécanisme plus complexe dans lequel l'innervation hépatique peut jouer un rôle. Nous avons démontré que ce dernier type de lésions hépatiques est réalisable expérimentalement. Il est donc vraisemblable qu'il existe en clinique humaine. Si l'on admet cette possibilité, il restera à déterminer quels sont ces faits anatomo-cliniques et quelles en sont les particularités.

Il est deux notions, récemment introduites en pathologie hépatique, qui mériteraient peut-être d'être envisagées au point de vue spécial que nous suggérons. L'une est d'ordre clinique : c'est la notion d'hépatite par intolérance ou par sensibilisation. L'autre est expérimentale : c'est l'existence de lésions hépatiques au cours des phénomènes allergiques. La connexion de ces deux notions est d'ailleurs évidente. Il nous semble que c'est pour leur interprétation que les conceptions que nous essayons d'appliquer à la clinique pourraient le plus aisément pénétrer dans la pathologie hépatique humaine.

C'est la chimiothérapie antisypilitique qui a permis d'introduire en clinique cette notion qu'une dose minime de toxique était capable, dans certaines circonstances, de donner naissance à une hépatite. A la suite de l'introduction de l'arsénobenzol en thérapeutique, il devint vite évident que la plupart des ictères observés au cours de cette médication ne pouvaient être expliqués par un mécanisme toxique ordinaire. Depuis lors, les discussions n'ont pas tari sur l'interprétation qu'on pouvait donner de ces faits. Tandis que certains pathologistes ont supposé le déclenchement d'un processus infectieux par la médication, d'autres ont envisagé un mécanisme toxique, mais d'un type spécial lié à l'état d'intolérance ou de sensibilisation du sujet récepteur. D'après cette conception que l'on doit plus particulièrement à TZANCK, à GATÉ, une solution toxique pourrait, lorsqu'elle surprend l'organisme dans un état particulier, créer une réaction d'un type bien différent de l'action toxique ordinaire. La question de dose toxique ou infra-toxique ne joue plus et seule intervient la façon d'agir du produit. On ne peut manquer de remarquer les analogies entre cette conception et les parti-

cularités de l'intoxication par voie sympathique, telles que nous les avons définies : dans les deux cas, la question de dose n'intervient plus, seule compte la susceptibilité du sujet. Il ne nous est pas interdit de supposer, par conséquent, que ces hépatites de la chimiothérapie pourraient être consécutives à l'action de la faible dose de l'agent thérapeutique sur un système neuro-végétatif hépatique spécialement sensible. Une telle hypothèse nous paraît d'autant moins aventureuse que l'on n'ignore point le sympathotropisme de l'arsénobenzol. Nous nous proposons d'ailleurs de montrer dans un travail en cours, en collaboration avec RIVALIER, PHAM et Ph. DECOURT, que la plupart des accidents des arsénobenzènes peuvent être expliqués par un mécanisme analogue.

Cette conception allergique de certains ictères de la chimiothérapie a eu d'ailleurs ses répercussions sur l'interprétation de l'ictère catarrhal lui-même. MARCOU-MUTZNER, POCRÉAN avaient soutenu le rôle de la sensibilisation, d'un choc protéique dans la pathogénie de cette affection et un rapprochement n'a pas manqué d'être fait avec la conception allergique de l'ictère parathérapeutique. Une nouvelle preuve de l'existence de phénomènes anaphylactiques dans l'ictère catarrhal a été fournie par la coexistence parfois constatée avec une urticaire, que FLANDIN et VALLERY-RADOT avaient signalée et sur laquelle EPPINGER a récemment attiré l'attention. Aussi, pour un certain nombre d'auteurs, la conception allergique pourrait être également envisagée dans la pathogénie de l'ictère catarrhal. Peut-être pourrions-nous donc étendre à ce domaine l'hypothèse que nous formulons. Malheureusement nos essais pour réaliser un ictère par un mécanisme sympathique ont été infructueux et nous ne pouvons donc apporter d'argument expérimental direct à l'appui de cette suggestion.

L'interprétation allergique de ces divers types d'ictères repose sur un certain nombre d'arguments. Outre la démonstration qui a pu être faite dans certains cas par les tests cutanés de la sensibilité des sujets à l'égard de certains antigènes, une preuve indirecte a été fournie par la constatation expérimentale de lésions hépatiques dans l'anaphylaxie. C'est une notion aujourd'hui bien établie que le choc anaphylactique peut réaliser des altérations du parenchyme hépatique : parmi les travaux les plus marquants, nous citerons celui

de FEUILLIÉ, qui établit l'existence d'îlots lymphoïdes au cours de ces chocs, et celui de MARTIN et CROIZAT, qui constatèrent au cours de ceux-ci des modifications du chondriome hépatique. Du point de vue physiologique, on peut, comme nous l'avons signalé, observer au cours de ces réactions des troubles des fonctions hépatiques et notamment de la fonction sucrée (AMOROSI, OHGURI).

Or, dans l'histogénèse de ces hépatites allergiques, le tissu réticulo-endothélial joue un rôle de premier plan. Le fait a été en particulier mis en évidence par CORNIL et VAGUE au cours de recherches récentes et, au nom de ce critère biologique, ces auteurs n'ont pas hésité à admettre le rôle de l'anaphylaxie dans diverses hépatites et, en particulier, dans certaines hépato-néphrites. Ils considèrent que relèvent d'un tel processus les lésions hépato-rénales que l'intensité de l'atteinte endothéliale permet de rapprocher du phénomène d'Arthus ou de celui de Schwartzmann. Comme exemple, ils donnent l'hépato-néphrite diphtérique, en qualifiant la toxine diphtérique d'endothéliotrope : ils ont observé, en effet, une diminution d'intensité de l'hépato-néphrite, que réalise l'injection de toxine diphtérique, chez des chiens dont le tissu endothélial vasculaire avait été diminué anatomiquement ou fonctionnellement par splénectomie, par injection d'encre de Chine, ou encore par choc sérique préalable. CORNIL et VAGUE considèrent donc, d'une part, que le tissu endothélio-vasculaire joue un rôle d'intermédiaire dans la genèse de certaines hépato-néphrites, telles que la diphtérique, d'autre part, que cette particularité montre qu'un facteur allergique intervient dans ces lésions. Encore que l'attention de ces auteurs n'a pas semblé être attirée sur les lésions de l'endothélium artériel, on ne peut manquer de constater combien leur conception de l'endothéliite primitive coïncide avec l'hypothèse que nous avons formulée sur l'histogénèse des hépatites que nous avons réalisées. Il est naturel de penser que si certaines hépato-néphrites ont ce caractère allergique qui se reconnaît à l'intensité de la réaction réticulo-endothéliale, c'est précisément parce que le toxique qui leur a donné naissance a agi sur le sympathique et non directement sur les parenchymes hépatique et rénal.

En somme, il existe une certaine catégorie d'hépatites que ne permet pas de comprendre la doctrine classique de l'in-

toxication : elles sont caractérisées par le fait qu'elles peuvent être produites par une quantité minime de toxique, par le fait que l'état de sensibilité de l'organisme joue le rôle majeur dans leur déterminisme, par l'intensité de leur réaction réticulo-endothéliale. Ce sont là trois des caractères essentiels des lésions hépatiques expérimentales que nous avons réalisées en agissant sur le sympathique. Nous croyons donc pouvoir considérer ces hépatites comme l'équivalent clinique de nos constatations expérimentales. Nous pensons qu'elles sont produites par l'action de l'agent toxique sur le sympathique et non sur le parenchyme hépatique lui-même.

CONCLUSIONS

1. — L'innervation centrifuge du foie est de nature mixte ; la partie sympathique provient des splanchniques, la partie parasympathique des pneumogastriques. Presque tous ces nerfs abordent le hile du foie après avoir accompagné les divers éléments du pédicule hépatique. La plupart des fibres sont post-ganglionnaires, le siège de leur synapse étant situé dans les ganglions semi-lunaires. Anatomiquement, l'apport sympathique est le plus riche.

Dans l'intérieur du foie, certaines fibres nerveuses pénètrent dans les tuniques vasculaires et se terminent dans les fibres musculaires, d'une part, sur les cellules endothéliales, d'autre part. Les autres fibres nerveuses constituent des plexus interlobulaires, puis intralobulaires et se terminent finalement au contact ou dans l'intérieur des cellules hépatiques et des cellules de Kupffer. Il ne semble pas exister de ganglions viscéraux intra-hépatiques.

2. — Le rôle physiologique de l'innervation hépatique est double : vaso-moteur, d'une part, sécréteur, d'autre part.

Au point de vue vaso-moteur, l'action principale se fait sur les branches de la veine porte et de l'artère hépatique : elle semble être uniquement d'ordre sympathique et d'effet vaso-constricteur. La vaso-dilatation hépatique paraît être, au contraire, un phénomène passif : Une action secondaire est exercée sur la veine sus-hépatique, amenant la contraction de fibres musculaires qui jouent sur cette veine un rôle de sphincter. Cette vaso-motricité hépatique permet au foie de se comporter comme un réservoir sanguin, dont la contraction et la dilatation produisent les modifications de la masse sanguine demandées par les besoins physiologiques, et, en même temps, comme un organe d'arrêt atténuant les effets des agressions toxiques trop brutales.

Quant à l'action sécrétrice de l'innervation hépatique, elle s'accompagne de modifications vaso-motrices qui la facilitent en augmentant ou diminuant les matériaux nécessaires au travail cellulaire, mais compliquent son étude et ont longtemps fait mettre en doute son existence même. Elle règle les diverses fonctions du foie, tâche dans laquelle elle est aidée par les influences hormonales. Il semble qu'à la régulation nerveuse soient dévolues les modifications fonctionnelles brutales, à la régulation hormonale les modifications prolongées.

Sur la fonction sucrée du foie, l'influence nerveuse dominante est glycogénolytique et d'origine sympathique. Elle provient de centres tubériens et diencephaliques et gagne le foie en passant par le bulbe, la moelle et les splanchniques. On peut la mettre en évidence en traumatisant diverses parties du cerveau, en faradisant les splanchniques. Le mécanisme glycogénolytique mis en jeu dans ces cas est double : à l'action directe sur les cellules hépatiques s'associe une augmentation de la sécrétion adrénalinienne. Quant à l'influence des pneumogastriques, elle paraît être surtout d'ordre centripète. L'intervention de l'innervation hépatique peut être en particulier mise en évidence au cours des réactions glycémiques brutales que produisent l'apport massif d'hydrates de carbone, l'action de certains agents médicamenteux.

Sur la fonction azotée du foie, l'influence dominante de l'innervation hépatique est uréogénétique : elle semble provenir de centres bulbo-protubérantiels par l'intermédiaire des pneumogastriques. Enfin des influences nerveuses moins bien précisées règlent la sécrétion des divers éléments de la bile, notamment de la bilirubine et de la cholestérine.

Le rôle fonctionnel de l'innervation hépatique peut être démontré par les expériences d'énervation du foie. Après cette intervention, on assiste à des modifications des fonctions hépatiques, consistant essentiellement en une diminution des capacités réactionnelles du foie à l'égard des changements brusques dans le régime de travail. Ces modifications sont d'ailleurs transitoires et ont presque entièrement disparu au bout de trois mois.

Aux perturbations fonctionnelles qu'entraînent les interventions sur les nerfs du foie, correspondent des altérations histologiques qui montrent que l'innervation hépatique a un rôle non seulement sécréteur, mais aussi trophique.

3. — Certaines affections hépatiques peuvent s'expliquer par l'action de l'innervation centrifuge du foie.

Tel est le cas des syndromes hépato-striés et, en particulier, de la dégénérescence hépato-lenticulaire. La pathogénie de cette affection est encore l'objet de discussions. Tandis que certains arguments anatomo-cliniques et expérimentaux tendent à faire admettre une altération secondaire du corps strié par des toxines qu'un foie primitivement atteint serait incapable d'arrêter, d'autres arguments militent pour une conception inverse. La cautérisation des noyaux gris centraux produit, en effet, chez l'animal des troubles circulatoires accompagnés de lésions parenchymateuses plus ou moins importantes. D'autre part, des altérations anatomiques et fonctionnelles du foie sont parfois observées au cours d'affections striées certainement primitives, telles que la maladie de Parkinson, l'encéphalite chronique, les chorées chroniques. Il paraît donc logique d'interpréter les lésions hépatiques associées à des altérations striées comme la conséquence de l'atteinte primitive des centres nerveux qui président à la trophicité hépatique.

Enfin, l'action du système nerveux a été mise en évidence dans la pathogénie de certaines hépatites, notamment des dégénérescences graisseuses du foie. La section de la moelle dorsale haute empêche ou ralentit le développement des dégénérescences graisseuses du foie consécutives à l'intoxication phloridzinique ou phosphorée.

4. — Dans le but d'étudier le rôle du système neuro-végétatif dans la pathogénie de certaines hépatites, nous avons injecté au contact des splanchniques droit ou gauche ou des nerfs du pédicule hépatique des dilutions très faibles de substances toxiques diverses. Nos expériences ont surtout porté sur le phosphore et l'alcool et ont été effectuées essentiellement chez le cobaye.

La dose de phosphore injectée n'était pas supérieure au cinquantième de milligramme. Elle était donc au plus égale au cinquantième de la dose toxique par voie générale. Quant à la dose d'alcool introduite, elle était relativement beaucoup plus faible encore, puisqu'elle était de l'ordre du centigramme. Nous avons donc éliminé dans nos expériences la possibilité

d'une action toxique banale sur le foie de nos animaux. Il s'agissait pas conséquent d'un mécanisme d'action bien particulier faisant intervenir le sympathique du foie.

Nous avons obtenu par ce procédé des lésions hépatiques plus ou moins graves amenant souvent la mort et associées à d'autres lésions viscérales, notamment rénales.

Les hépatites ainsi réalisées sont constituées par l'association en proportion variable de lésions des divers tissus du foie. L'atteinte parenchymateuse est observée dans la plupart des cas et elle est de types divers : dégénérescence graisseuse, hépatite cytolytique, dégénérescence atrophique homogène, nécrose insulaire. Le développement d'îlots lympho-conjonctifs est fréquemment noté, n'ayant pas de rapports évidents avec l'atteinte parenchymateuse. Un élément constant est la réaction réticulo-endothéliale : hypertrophie des cellules de Kupffer, endothéliite artérielle desquamative et thrombosante. Il est possible que cette endothéliite soit une étape dans la constitution des autres lésions observées. En tout cas, la prolifération réticulo-endothéliale donne aux hépatites que nous avons obtenues, un caractère hyperergique.

Ces hépatites expérimentales doivent être considérées comme la réponse hépatique d'une réaction du sympathique sous l'influence de l'agent agressif. Les particularités de cette réaction sont : l'absence de rapports entre la dose injectée et les résultats obtenus ; les différences de susceptibilité individuelle des animaux ; l'absence de spécificité des phénomènes réalisés par les agents toxiques divers.

Nos expériences prouvent que l'action d'une substance toxique sur un parenchyme tel que le foie n'est pas de mécanisme univoque. A côté de l'action destructive exercée par une dose suffisante d'un de ces corps, il faut faire intervenir, dans certains cas, une action se faisant par l'intermédiaire du sympathique ; à ce moment, la dose de l'agent agressif ne joue plus, la susceptibilité du sujet commande seule la réaction. D'ailleurs, des actions mécaniques exercées sur les nerfs peuvent aboutir à des résultats du même ordre que celles exercées par les substances chimiques, ce qui montre bien que, dans nos expériences, les agents toxiques n'agissent pas directement sur les cellules hépatiques.

On peut se demander à quels faits observés en clinique humaine correspondent ces constatations expérimentales. A titre

d'hypothèse d'attente, il est permis de supposer que les hépatites par intolérance, les hépatites allergiques répondent à ce mécanisme sympathique. Elles ont en effet dans leur déterminisme et dans leurs caractères histologiques les mêmes particularités que les hépatites expérimentales que nous avons obtenues.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — ANATOMIE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

- H.-J. BERKLEY. — Studies on the histology of the liver. The intrinsic nerves. *Anatom. Anzeiger*, 10 octobre 1893, t. 8, pp. 769-783.
- P. CORDIER et P. COULOUMA. — Quelques remarques sur la disposition des branches hépatiques de la X^e paire dans les cas de duplicité de l'artère hépatique. *Ann. d'anat. pathol.*, mars 1935, t. 12, pp. 362-368.
- J. CRUVEILHIER. — Anatomie descriptive, t. 3. Paris, 1837.
- J. DELMAS et G. LAUX. — Anatomie médico-chirurgicale du système nerveux végétatif sympathique et parasymphatique. Paris, 1932. Masson, édit.
- N. FIESSINGER. — La cellule hépatique particulièrement chez les mammifères et chez l'homme. *Rev. gén. d'histologie*, novembre 1911, fasc. 13.
- R. GREVING. — Die Innervation der Leber. In L.-R. MÜLLER: Die Lebensnerven. Berlin, 1924. Springer, édit., pp. 272-278.
- A. HOVELACQUE. — Anatomie des nerfs craniens et rachidiens et du système grand sympathique. Paris, 1927. Doin, édit.
- KOLATSCHEWSKY. — Beiträge zur Histologie der Leber. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1877, t. 13, pp. 415-419.
- P. KOROLKOW. — Ueber die Nervenendigungen in der Leber. *Anatom. Anzeiger*, 15 septembre 1893, t. 8, pp. 751-753.
- M. KUBO. — Histo-pathological studies on termination of nerves in liver. *Transact. japon. pathol. societatis*, 1932, t. 22, pp. 869-874.
- M. KUBO. — Studien über die histologischen Veränderungen der Nervenendigungen in der Leber. Normaler Befund in der Leber. *Mitteil. aus der mediz. Akademie zu Kioto*, 1933, t. 9, pp. 1.021-1.022.
- M. KUBO. — Studien über die histologischen Veränderungen der Nervenendigungen in der Leber. Experimenteller Teil. *Mitteil. aus der mediz. Akademie zu Kioto*, 1934, t. 11, pp. 617-622.
- M. LAIGNEL-LAVASTINE. — Recherches sur le plexus solaire. *Th.* Paris, 1902-1903.

- A. LATARJET, P. BONNET et A. BONNIOT. — Les nerfs du foie et des voies biliaires. *Lyon-Chirurgical*, janvier-février 1920, t. 17, pp. 13-35.
- G. LAUX et G. JAYLE. — Les nerfs du foie. *C. R. Assoc. des anatomistes*, 26^e réunion, Varsovie 1931, pp. 358-360.
- R. LEE. — On the nerves of the liver, biliary ducts and gallbladder. *Proceed. of the Royal Soc. of London*, 1862, t. 12, pp. 246-247.
- H. VON LUSCHKA. — Die Anatomie des Menschen. Bauch. Tübingen, 1863.
- A.-B. MACALLUM. — The termination of nerves in the liver. *Quart. Journ. of microsc. sciences*, 1886-1887, t. 27, pp. 439-460.
- M. NESTEROWSKY. — Ueber die Nerven der Leber. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 25 mai 1875, t. 63, pp. 412-421.
- E. PFLÜGER. — Ueber die Abhängigkeit der Leber von dem Nervensystem. *Arch. f. d. g. physiol.*, 1869, t. 2, pp. 459-491.
- J.-L. RAIGORODSKY. — Die Nerven der Leberpforte des Menschen. *Zeitschr. f. d. g. Anatomie*, 31 juillet 1928, t. 86, pp. 698-729.
- L. RANVIER. — Le foie. *Journ. de micrographie*, janvier 1886, t. 10, pp. 5-10.
- G. RATTONE. — Sulla innervazione del fegato. *Giorn. del. Reale Accad. di med. di Torino*, 7 décembre 1888, t. 36, pp. 490-491.
- L. RIEGELE. — Ueber das feinere Verhalten der Nerven in der Leber von Mensch und Säugetier. *Zeitschr. f. mikrosk. anatom. Forschung*, 1928, t. 14, pp. 73-98.
- P. DO RIO BRANCO. — Essai sur l'anatomie et la médecine opératoire du tronc cœliaque et de ses branches, de l'artère hépatique en particulier. *Th. Paris*, 1912.
- A. SCHMINCKE. — Ganglienzellen neben kleinen Gallengängen in der menschliche Leber. *Festschr. f. G. E. Rindfleisch*, 1907, p. 85.
- A. SOULIÉ. — Foie. Constitution anatomique et histologique, in *Traité d'anatomie humaine de POIRIER et CHARPY*, t. 4, 3^e fasc., Paris, 1905. Masson, édit.
- G. TRICOMI ALLEGRA. — Le terminazioni nervose nel fegato. *Anatom. Anzeiger*, 22 octobre 1904, t. 25, pp. 529-535.
- P. WALTHER. — Etudes sur le plexus solaire. *Th. Paris*, 1924.
- M. WOLFF. — Ueber die Ehrlichsche Methylenblaufärbung und über Lage und Bau einiger peripherer Nervenendigungen. Die Nervenendigungen in der Leber. *Arch. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 1902, pp. 176-178.
- M. WOLFF. — Ueber die fibrillären Strukturen in der Leber des Frosches, zugleich als ein Beitrag zur Differentialdiagnose nervöser und nicht nervöser fibrillärer Elemente. *Anatom. Anzeiger*, 4 février 1905, t. 26, pp. 135-144.

II. — ACTION VASO-MOTRICE DE L'INNERVATION HEPATIQUE

- R. BAER et R. RÖSSLER. — Beiträge zur Pharmakologie der Lebergefäße. Ueber die Abhängigkeit der Histaminwirkung von der Durchströmungsrichtung (Versuche an isoliert durchströmter Hundeleber). *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1926, t. 119, pp. 204-221.
- F.-A. BAINBRIDGE et J.-W. TREVAN. — Some actions of adrenalin upon the liver. *Journ. of physiol.*, 1917, t. 51, pp. 460-468.
- W.-M. BAYLISS et E.-H. STARLING. — Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. *Journ. of physiol.*, 1894, t. 16, pp. 159-202.
- On the origin from the spinal cord of the vaso-constrictor nerves of the portal vein. *Journ. of physiol.*, 1894, t. 17, pp. 120-128.
- E. BENHAMOU et R. MARCHIONI. — L'épreuve de l'hépatoretraction à l'adrénaline. *Presse méd.*, 19 novembre 1932, n° 93, pp. 1.747-1.751.
- R. BURTON-OPITZ. — The vascularity of the liver. *Quart. Journ. of exper. physiol.*, 1910, t. 3, pp. 297-313 ; 1911, t. 4, pp. 93-125 ; 1912, t. 5, pp. 83-90, 189-201 et 309-341 ; 1914, t. 7, pp. 57-74.
- Ueber die Funktion des Plexus hepaticus. *Zentralblatt f. Physiol.*, 22 juillet 1911, t. 25, pp. 332-333.
- P. CARNOT, F. GAYET et F.-P. MERKLEN. — Exploration graphique des modifications de la pression veineuse porte liées à des excitations vaso-constrictives. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 juillet 1930, t. 104, pp. 1.260-1.263.
- E. CAVAZZANI et G. MANCA. — Contributo allo studio della innervazione del fegato. I nervi vasomotori delle diramazioni portal epatiche. *Arch. per le science med.*, 1894, t. 18, pp. 429-448.
- Ulteriore contributo allo studio dell'innervazione del fegato. I nervi vasomotori dell'arteria epatica. *Arch. per le science med.*, 1895, t. 19, pp. 189-208.
- M. CHIRAY et R. LEBÈGUE. — La congestion hépatique active. *Presse méd.*, 3 octobre 1923, n° 79, pp. 833-837.
- G.-A. CLARK. — A comparison of the effects of adrenalin and pituitrin on the portal circulation. *Journ. of physiol.*, 1928, t. 66, pp. 274-280.
- G. DONINI. — Della epatoretrazione ergotaminica e suo determinismo. Contributo sperimentale e clinico. *Giorn. di clinica medica*, 30 juin 1935, t. 16, pp. 795-804.
- C.-W. EDMUNDS. — Some vasomotor reactions of the liver, with special reference to the presence of vasomotor nerves to the

- portal vein. *Journ. of pharm. and exper. therap.*, 1915, t. 6, pp. 569-590.
- R. FAUVERT. — Le foie vasculaire. Etude sur le rôle du foie dans l'hydraulique circulatoire. *Th. Paris*, 1935.
- Ch.-A. FRANÇOIS-FRANCK et L. HALLION. — Recherches expérimentales sur l'innervation vaso-constrictive du foie. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1896, t. 8, pp. 908-936.
- Recherches expérimentales sur l'innervation vaso-motrice du foie. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1897, t. 9, pp. 434-458.
- A. FRÖHLICH. — Neue Methode zur Ausführung pharmakologischen Untersuchungen am isolierten Splanchnikus und Portalgefäßgebiete von Kaltblütern. *Zentralblatt f. Physiol.*, 17 mai 1913, t. 27, pp. 205-211.
- A. GILBERT et M. VILLARET. — Recherches sur la circulation du lobule hépatique. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, juillet 1909, t. 21, pp. 373-442.
- R. GLÉNARD. — Les réactions vaso-motrices du foie. *Monde méd.*, 15 juin 1929, t. 39, pp. 690-694.
- Les réactions vaso-motrices du foie. *Nutrition*, 1933, t. 3, pp. 363-382.
- R. GLÉNARD et J. VINCHON. — Les poussées de congestion du foie d'origine neuro-végétative. *Presse méd.*, 27 mars 1929, n° 25, pp. 403-405.
- W. GRAB, S. JANSSEN et H. REIN. — Die Leber als Blutdepot. *Klin. Wochenschr.*, 13 août 1929, t. 8, p. 1539.
- F.-R. GRIFFITH et F.-E. EMERY. — Effect of adrenalin and pituitrin on the volume of the liver. *Proceed. of the Soc. for exper. biol. and med.*, 1929, t. 26, p. 628.
- The vasomotor control of the liver circulation. *Am. journ. of physiol.*, 1930, t. 95, pp. 20-34.
- P.-D. LAMSON. — A part played by the liver in the regulation of blood volume and red corpuscle concentration in acute physiological conditions. *Journ. of pharm. and exper. therap.*, 1920, t. 16, pp. 125-134.
- P.-D. LAMSON et J. ROCA. — The liver as a blood concentrating organ. *Journ. of pharm. and exper. therap.*, 1921, t. 17, pp. 481-497.
- A. LUISADA. — L'hypotension artérielle et l'appareil cardio-vasculaire dans les phénomènes de shock. *Journ. méd. franç.*, décembre 1929, t. 18, pp. 435-440.
- J.-J.-R. MACLEOD et R.-G. PEARCE. — The outflow of blood from the liver as affected by variations in the condition of the portal vein and hepatic artery. *Am. journ. of physiol.*, 1914, t. 35, pp. 87-105.

- H. MATTSO. — A plethysmographic study of changes in the volume of the liver in the intact animal. *Am. journ. of physiol.*, 1929, t. 90, pp. 146-156.
- H. MAUTNER et E.-P. PICK. — Ueber die durch « Schockgifte » erzeugten Zirkulationsstörungen. *Münch. med. Wochenschr.*, 24 août 1915, t. 62, pp. 1.141-1.143.
- Ueber die durch « Schockgifte » erzeugten Zirkulationsstörungen. Das Verhalten der überlebenden Leber. *Biochem. Zeitschr.*, 1922, t. 127, pp. 72-93.
- Zur Analyse der Gefässwirkung des Pituitrins. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1923, t. 97, pp. 306-316.
- G. NORSA. — Congestioni epatiche ed emottisi di origine vasomotoria. *Gazz. delle osped.*, 27 juillet 1930, t. 51, pp. 945-951.
- J. PAL. — Ueber die Innervation der Leber. *Med. Jahrbucher*, 1888, t. 3, pp. 67-80.
- E.-P. PICK. — Die Beziehungen der Leber zum Wasserhaushalt. *Wien. med. Wochenschr.*, 1924, t. 74, pp. 334-336.
- E.-P. PICK et R. WAGNER. — Ueber die hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese. *Wien. med. Wochenschr.*, 1923, t. 73, pp. 695-699.
- H. POPPER. — Ueber Drosselvorrichtungen an Lebervenen. *Klin. Wochenschr.*, 14 novembre 1931, t. 10, pp. 2.129-2.131.
- H. RACHOLD et G. RICKER. — Eine Form der reflektorischen Beeinflussung der Leberstrombahn von den Gefässen in Pfortaderwurzelgebiet aus. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 15 juin 1932, t. 284, pp. 754-771.
- C.-D. SNYDER et E.-C. ANDRUS. — On the relation between tonus and smooth muscle in the terrapin heart. *Journ. of pharm. and exper. therap.*, septembre 1919, t. 14, pp. 1-16.
- C.-D. SNYDER et W.-A. CAMPBELL. — Vascular reaction to epinephrin in perfusates of various H-ion concentration. *Am. journ. of physiol.*, février 1920, t. 51, p. 199.
- C.-D. SNYDER et L.-E. MARTIN. — Vascular reaction to epinephrin in perfusates of various CH. The portal-venous system of the liver. *Am. journ. of physiol.*, octobre 1922, t. 62, pp. 185-191.
- M. VILLARET et R. FAUVERT. — Remarques sur le diagnostic et le traitement de certaines congestions vasculaires hépatiques. *Bull. gén. de therap.*, 1935, t. 186, pp. 386-391.
- M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, R. CACHERA et R. FAUVERT. — Le rôle circulatoire du foie. Etude de la vaso-motricité hépatique. *Paris méd.*, 18 mai 1935, t. 97, pp. 455-463.
- A. VULPIAN. — Sur les effets des excitations produites directement sur le foie et sur les reins. *C. R. Soc. de Biol.*, janvier 1858, t. 5, pp. 5-10.

III. — ACTION DE L'INNERVATION HEPATIQUE SUR LE FONCTIONNEMENT DU FOIE

- AFANASJEV. — Die Innervation der Gallensekretion. *Dissert., Saint-Pétersbourg*, 1881. (Cité par VON BECHTEREW.)
- O. AMOROSI. — La glicemia nello shock traumatico e nello shock anafilattico. *Arch. it. di chir.*, juillet 1931, t. 29, pp. 521-540.
- G. ARTHAUD et L. BUTTE. — Recherches sur la pathogénie du diabète, Du syndrome clinique et des lésions anatomo-pathologiques déterminées chez les animaux à la suite de névrite des nerfs vagues. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1888, t. 1, pp. 344-374.
- Influence du nerf vague sur la sécrétion biliaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 25 janvier 1890, t. 2, pp. 44-46.
- B. ASCHNER. — Zur Physiologie des Zwischenhirns. *Wien. klin. Wochenschr.*, 4 juillet 1912, t. 25, pp. 1.042-1.043.
- P. ASTANIN, I. KRIWSKY et W. RUBEL. — Zur Frage nach der Regulation des Stoffwechsels in der Leber durch das Nervensystem. Vorversuche. *Biochem. Zeitschr.*, 1928, t. 194, pp. 254-261.
- P. ASTANIN et W. RUBEL. — Zur Frage nach der Regulation des Stoffwechsels in der Leber durch das Nervensystem. Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Harnstoff- und Zuckerbildung in der Leber. *Biochem. Zeitschr.*, 1928, t. 194, pp. 262-272.
- I.-R. BACHROMEJEV. — Ueber den Komplex: Innensekretion-Nervensystem. Die Beteiligung der Bauchspeicheldrüse und der Leber an der Regelung der Ca — und K — Ionen. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.* 1932, t. 231, pp. 442-448.
- G. BALTACÉANO et G. NICULESCU. — Recherches expérimentales sur les cholagogues. *Arch. mal. app. dig.*, février 1931, t. 21, pp. 182-202.
- G. BALTACÉANO et C. VASILIU. — L'histamine et la sécrétion biliaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 599-603 (Soc. de Biol. de Bucarest, 15 novembre 1934).
- Action de la vagotonine sur la sécrétion biliaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 605-608 (Soc. de Biol. de Bucarest, 20 décembre 1934).
- A propos de l'histamine et de la sécrétion biliaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, pp. 221-224 (Soc. de Biol. de Bucarest, 21 mars 1935).
- H.-G. BARBOUR et B.-F. AYDELOTTE. — Heat regulation and water exchange. Anhydremia with liver hydration of neurogenic origin. *Am. journ. of physiol.*, avril 1933, t. 104, pp. 127-138.

- E. BARDIER, P. LECLERC et A. STILLMUNKES. — A propos de la glycosurie adrénalinique. La caféine, poison paralysant du sympathique. *C. R. Soc. de Biol.*, 9 juillet 1921, t. 86, pp. 281-282.
- W. VON BECHTEREW. — Die Funktionen der Nervencentra. Iéna, 1908. Fischer, éd. Sekretion der Galle, t. 1, pp. 474-478.
- Cl. BERNARD. — De l'origine du sucre dans l'économie animale. *Arch. gén. de méd.*, 1848, t. 18, pp. 303-319.
- Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris, 1855. Baillière, éd. (t. 1, 15^e à 19^e leçons).
- Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris, 1858. Baillière, éd. (t. 1, pp. 397-462; t. 2, pp. 528-551).
- Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Paris, 1877. Baillière, éd.
- A. BERTI et A. RONCATO. — Ulteriori studi sugli effetti della vagotomia nelle rane. Alcune osservazioni istologiche sui fegato. *Arch. di fisiol.*, 16 juin 1910, t. 8, pp. 383-388.
- A. BERTI et A. ROSSI. — Mutamenti morfologici delle cellule epatiche consecutivi alla eccitazione del vago. Contributo allo studio della innervazione del fegato. *Arch. di fisiol.*, 22 avril 1912, t. 10, pp. 205-211.
- A.-B.-L. BEZNAK et Z. HARISS. — Is the ascorbic acid content of the suprarenals and liver under the control of the nervous system ? *Biochem. journ.*, 1934, t. 28, pp. 2.039-2.043.
- L. BINET, R. GAYET et D. QUIVY. — Sur la transmission humorale chez le chien des stimulations des nerfs du foie. *C. R. Soc. de Biol.*, 3 février 1934, t. 115, pp. 480-484.
- F. BLUM. — Ueber Nebennierendiabetes. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 30 octobre 1901, t. 71, pp. 146-167.
- M. ROCHEFONTAINE. — Etude expérimentale de l'influence exercée par la fadarisation de l'écorce grise du cerveau sur quelques fonctions de la vie organique. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1876, t. 3, pp. 140-172.
- J. BOUVIER. — Etude expérimentale des glycosuries nerveuses. *Th. Paris*, 1935.
- F. BREMER et R. LECLERCQ. — Recherches sur la régulation nerveuse de la glycémie : les fibres glyco-sécrétrices radiculaires. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 96, pp. 1.406-1.409 (Soc. belge de Biol., 30 avril 1927).
- Les hyperglycémies réflexes. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 96, pp. 1.409-1.411 (Soc. belge de Biol., 30 avril 1927).
- T. BRUGSCH, K. DRESEL et F.-H. LEWY. — Beiträge zur Stoffwechselneurologie. Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm.*, 12 novembre 1920, t. 21, pp. 358-379.

- Zur Stoffwechsel der Medulla oblongata. Experimenteller Beitrag zur Regulation des Zuckerstoffwechsel in der Oblongata. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1921, t. 25, pp. 262-270.
- G. BUCCIARDI. — Ricerche sull'iperglicemia emotiva. Azione della pilocarpina. *Arch. di fisiol.*, 1928, t. 26, pp. 1-23.
- Sul meccanismo glicoregolatore. *Arch. di fisiol.*, 1928, t. 26, pp. 537-585.
- M. BUFANO. — L'influenza del sistema vegetativo sulla funzione desamminante del fegato. *Arch. di farmac. speriment.*, 5 ottobre 1929, t. 47, pp. 241-266.
- W.-E. BURGE et E.-L. BURGE. — The effect of the emotions on the catalase content of the liver. *Am. journ. of physiol.*, août 1917, t. 44, pp. 75-79.
- L. BUTTE. — Action du nerf pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie. *C. R. Soc. de Biol.*, 17 février 1894, t. 1, pp. 166-169.
- J. CAMUS, J.-J. GOURNAY et A. LE GRAND. — Diabète sucré expérimental. *C. R. Acad. des Sciences*, 9 juillet 1923, t. 177, p. 146.
- Lésions nerveuses et diabète sucré. *Paris méd.*, 6 octobre 1923, t. 49, pp. 267-268.
- Recherches expérimentales sur le diabète nerveux. *C. R. Acad. de Méd.*, 10 juin 1924, t. 91, pp. 745-746.
- Diabète sucré par lésion nerveuse. *C. R. Acad. de Méd.*, 10 novembre 1924, t. 92, pp. 1.107-1.112.
- Diabète sucré par lésion nerveuse. *Presse méd.*, 25 février 1925, n° 16, pp. 249-252.
- J. CAMUS et G. ROUSSY. — Hypophysectomie et glycosurie expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, 21 février 1914, t. 76, pp. 299-302.
- W.-B. CANNON et F.-R. GRIFFITH. — Studies on the conditions of activity of the endocrine glands. The cardio-accelerator substance produced by hepatic stimulation. *Am. journ. of physiol.*, mai 1922, t. 60, pp. 544-559.
- W.-B. CANNON et J.-E. URIDIL. — Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Some effects of the denervated heart of stimulating the nerves of the liver. *Am. journ. of physiol.*, 1921, t. 58, pp. 353-364.
- W.-B. CANNON, J.-E. URIDIL et F.-R. GRIFFITH. — Some novel effects produced by stimulating the nerves of the liver. *Transact. of the Ass. of Am. phys.*, 1921, t. 36, pp. 380-381 ; *Endocrinology*, novembre 1921, t. 5, pp. 729-730.
- A. CANTAROW et A.-M. GEHRET. — Ether hyperglycemia with special reference to hepatic disease. *Journ. of Am. med. Ass.*, 21 mars 1931, t. 96, pp. 939-941.

- M.-A. CATAN, B.-A. HOUSSAY et P. MAZZOCCO. — Métabolisme hydrocarboné chez les animaux sans surrénales. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 84, pp. 164-166 (Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 4 novembre 1920).
- A. et E. CAVAZZANI. — Sur les causes de l'hyperglycémie relative-ment à la pathogénie du diabète. *Arch. ital. de biol.*, 1893, t. 19, pp. 270-273.
- Sulla funzione glicogenica del fegato. *Annal. di chim. e di farm.*, 1894, t. 19, pp. 143-156.
- A proposito di nervi glicosecretori. *Gazz. delle osped.*, 29 mars 1894, t. 15, p. 393.
- A. CAVAZZINI et SOLDAINI. — Influence paralysante de l'atropine sur les nerfs glyco-sécréteurs du foie. *Arch. ital. de biol.*, 1896, t. 25, pp. 465-469.
- E. CAVAZZANI. — Ueber die Veränderungen der Leberzellen während der Reizung des Plexus coeliacus. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1894, t. 57, pp. 181-189.
- E. CAVAZZANI et O. FINZI. — Variations de la glycose dans le sang des veines sus-hépatiques à la suite de la stimulation du vague. *Arch. ital. de biol.*, 1908, t. 50, pp. 66-72.
- E. CHABROL et R. CHARONNAT. — La révision du chapitre des cholangogues. *Paris méd.*, 7 décembre 1929, t. 19, pp. 502-506.
- E. CHABROL, R. CHARONNAT, M. MAXIMIM et A. BOCQUENTIN. — Variations de la sécrétion biliaire sous l'influence des alcaloïdes modificateurs du système nerveux végétatif. *C. R. Soc. de Biol.*, 30 novembre 1929, t. 102, pp. 754-755.
- E. CHABROL et J. SALLET. — Variations comparatives de la glycémie et de la sécrétion biliaire, sous l'influence de l'adrénaline administrée par voie veineuse en injection lente et continue. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 février 1936, t. 121, pp. 538-540.
- X. CHAHOVITCH. — Antagonisme de l'action de l'atropine et de l'insuline. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100, pp. 1.215-1.217 (Soc. de biol. de Belgrade, 23 mars 1929).
- C. CHIANELLO. — Modificazioni istologiche del fegato ed influenza sulla glicemia in seguito alla simpaticectomia dell'arteria epatica. *Cultura medica moderna*, 15 août 1927, t. 6, pp. 411-413.
- La simpatectomia dell'arteria epatica. Effetti sul tasso glicemico e modificazione istologiche del fegato. *Cultura medica moderna*, 15 avril 1929, t. 8, pp. 289-304.
- La simpatectomia della vena porta in rapporto alla funzione glicogenica ed alle modificazione istologiche del fegato. *Annali ital. di chir.*, 30 avril 1930, t. 9, pp. 343-355.

- C. CICERI et S. GABRIELLI. — Studi sulle variazioni della glicemia alimentare indotte dalla alcoolizzazione degli splancnici. Tentativi di cura del diabete mellito. *Arch. ital. di chir.*, 1934, t. 38, pp. 121-160.
- G.-A. CLARK. — Origin of the glucose in the hyperglycaemia induced by pituitrin. *Journ. of physiol.*, février 1928, t. 64, pp. 324-330.
- P. COMBEMALE. — La sécrétion surrénale dans ses rapports avec la piqure diabétique et l'excitabilité du sympathique. *Th. Lille*, 1919.
- L. CONDORELLI. — La glicemia alimentare. Fisiopatologia e valore clinico. *Il Policlinico* (sez. med.), mai 1926, t. 33, pp. 230-254.
- F. CONTI. — Contributo al meccanismo dell'iperglicemia alimentare. Influenza dell'innervazione epatica. Ricerche sperimentali. *Il Policlinico* (sez. med.), avril 1930, t. 37, pp. 183-196.
- F. COPELLO. — Il rapporto acido deidroascorbico, acido ascorbico nel fegato, nel cuore, nei surreni in relazione colla somministrazione di sostanze parasimpaticotrope. *Biochimica e terapia sperimentale*, 30 septembre 1935, t. 22, pp. 490-506.
- C.-F. CORI et G.-T. CORI. — Mechanism of epinephrin action. Influence of epinephrin on utilisation of absorbed glucose. *Jour. of biol. chem.*, septembre 1928, t. 79, pp. 343-355.
- Influence of insulin and epiphryn on glycogen formation in the liver. *Journ. of biol. chem.*, décembre 1929, t. 85, pp. 275-280.
- C.-F. CORI, G.-T. CORI et K.-W. BUCHWALD. — Mechanism of epinephrin action. Changes in the liver glycogen and blood lactic acid after injection of epinephrin and insulin. *Journ. of biol. chem.*, mars 1930, t. 86, pp. 375-388.
- E. CYON et ALADOFF. — Die Rolle der Nerven bei Erzeugung von künstlichem Diabetes mellitus. *Bull. Acad. Imp. des Sciences de Saint-Petersbourg*, 23 février 1871, t. 16, pp. 307-321.
- Z. CZEZOWSKA et J. GOERTZ. — Influence de l'ergotamine sur le taux du sucre sanguin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, pp. 148-150 (Soc. polonaise de Biol., 28 novembre 1927).
- I. DANIEL et M. MAXIM. — Influence de l'ablation des hémisphères cérébraux sur la glycémie chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 101, pp. 302-304 (Soc. roumaine de Biol., 18 avril 1929).
- D. DANIÉLOPOLU. — Le système nerveux de la vie végétative. Paris, 1932, Doin, éd.
- D. DANIÉLOPOLU, M.-S. SOICESCU et M. CIMINO-BERENGER. — Action de l'atropine sur la glycémie chez l'homme. *XXI^e Congrès français de médecine*. Liège, 1930, pp. 405-409.
- A. DASTRE. — Diabète asphyxique. *Th. Paris*, 1879.

- P. DEMANT. — L'effet de l'énervation hépatique sur la stabilité du glycogène du foie. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 octobre 1934, t. 117, pp. 323-326.
- F. DEPISCH et R. HASENÖHRL. — Theorie der Gegenregulation in der Leber und im Gewebe. *Klin. Wochenschr.*, 22 février 1930, t. 9, pp. 345-347.
- F. DEPISCH, R. HASENÖHRL et L. SCHÖNBAUER. — Ueber die operative Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. *Wien. klin. Wochenschr.*, 15 mars 1930, t. 43, pp. 321-324.
- Ueber die operative Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. Die Durchschneidung der vegetative Nerven im Ligamentum hepatoduodenale beim normalen Hund. *Klin. Wochenschr.*, 2 août 1930, t. 9, pp. 1.437-1.441.
- A. DEWULF. — Les glycosuries par piqûres tubériennes chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 104, pp. 798-801 (Soc. belge de Biol., 31 mai 1930).
- J.-M. DONALD. — Studies on carbohydrate metabolism following denervation of the liver. *Am. journ. of physiol.*, novembre 1931, t. 98, pp. 605-609.
- D. DONATI. — Le modificazioni anatomopatologiche del fegato dopo simpaticectomia della arteria epatica. *Annali ital. di chir.*, août 1935, t. 14, pp. 907-924.
- D. DONATI et F. CAVAZZA. — Ricerche sperimentali sulla funzionalità del fegato dopo simpaticectomia della arteria epatica. *Annali ital. di chir.*, mai 1935, t. 14, pp. 535-556.
- M. DONATI. — Le problème du diabète au point de vue chirurgical. *Lyon chirurgical*, mars-avril 1934, t. 31, pp. 133-163.
- C. DONHOFFER et J.-J.-R. MACLEOD. — Studies in nervous control of carbohydrate metabolism. *Proceed. of the Royal Soc. of London*, 1^{er} mars 1932, t. 110, pp. 125-171.
- M. DOYON. — De l'action exercée par le système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1894, t. 6, pp. 19-31.
- K. DRESEL et F.-H. LEWY. — Die zerebralen Veränderungen beim Diabetes mellitus und die Pathophysiologie der Zuckerregulation. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 4 juillet 1921, t. 58, pp. 739-740.
- C. ECKHARD. — Die Stellung der Nerven beim künstlicher Diabetes. *Beiträge zur Anat. u. Physiol.*, 1869, t. 4, pp. 1-32.
- M. EIGER. — Der Sekretorische Einfluss der Nervus vagus auf die Gallenabsonderung. *Zeitschr. f. Biol.*, 7 décembre 1915, t. 66, pp. 229-279.
- G. EISNER et O. FORSTER. — Zur alimentären Hyperglykämie und Glykosurie. *Berl. klin. Wochenschr.*, 25 juillet 1921, t. 58, pp. 839-842.

- H. ERNOULD. — Le rôle des nerfs vagues dans la glycorégulation. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 103, pp. 946-947 (Soc. belge de Biol., 20 février 1930).
- Influence de l'acétylcholine sur le métabolisme des hydra-tes de carbones. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, pp. 434-440 (Soc. belge de Biol., 26 septembre 1931).
- L. ESTELLA Y BERMUDEZ DE CASTRO. — Ensayo doctrinal sobre el tratamiento quirurgico de la diabetes. *Arch. de méd. cir. y especial.*, 14 mai 1932, t. 35, pp. 389-395.
- A. FARINI. — Sulle variazione quantitative del glicogene e delle sostanze albuminose del fegato per l'influenza della tempe-ratura e per il taglio del vago. *Atti del R. Istit. ven. di sc. lett. art.*, 1907-1908, t. 62, pp. 261-286.
- Sulla perdita dei grassi e del acqua del fegato nelle rane ibernanti per l'elevata temperatura e per il taglio del vago. *Atti del R. Istit. ven. di sc. lett. e art.*, 1907-1908, t. 62, pp. 929-955.
- C. DE FERMO. — Studi sperimentali sulla simpaticectomia periva-sale. L'esame funzionale del fegato nella simpaticectomia dell'arteria epatica. *Arch. ital. chir.*, 1931, t. 28, pp. 381-400.
- G. FICHERA. — Ueber die Verteilung des Glycogens in verschiede-nen Arten experimenteller Glykosurie. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1904, t. 36, pp. 273-339.
- E. FILLA. — Esperienze sul significato del sistema nervoso vege-tativo sulla regolazione della glicemia. *Minerva medica*, 14 avril 1935, t. 26, pp. 489-494.
- R. FONTAINE et L.-G. HERRMANN. — De l'influence des sympathec-tomies lombo-abdominales sur la glycémie du chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 106, pp. 1.061-1.062 (Soc. de Biol. de Stras-bourg, 13 mars 1931).
- Sur le mécanisme de l'hyperglycémie après sympathecto-mie lombaire chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 106, pp. 1.063-1.065 (Soc. de Biol. de Strasbourg, 13 mars 1931).
- M.-G. FORSTER. — Effect of splanchnotomy and of phlorizin on dece-rebration hyperglycaemia. *Journ. of physiol.*, 1933, t. 80, pp. 323-328.
- A. FRANCAVIGLIA. — Vagotomia e glicoregolazione. *Riv. di patol. speriment.*, 1932, t. 9, pp. 121-132.
- Azione dell'atropina sull'equilibrio glicemico. *Riv. di patol. speriment.*, 1932, t. 8, pp. 347-363.
- H. FREUND. — Welche Bedeutung hat die Durchschneidung der Le-berarterie und der sie begleitenden Lebernerven für den Zuckerstich ? *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1914, t. 76, pp. 311-323.
- Wärmeregulation und Eiweissumsatz. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1920, t. 88, pp. 216-226.

- H. FREUND et E. GRAFE. — Ueber die Beeinflussung des Gesamistoffwechsels und des Eiweissumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriff am Zentralnervensystem. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1922, t. 93, pp. 285-304.
- H. FREUND et W. LAUBENDER. — Ueber den Eiweissabbau in der Leber und seine Abhängigkeit vom Zentralnervensystem. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1923, t. 99, pp. 131-136.
- H. FREUND et F. MARCHAND. — Ueber die Wirkung des Zuckerstich nach Nebennierenexstirpation. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1914, t. 76, pp. 324-335.
- B.-E. GAISSINSKY. — Entnervung der Leber und Cholesterin der Galle. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1928, t. 62, pp. 678-687.
- Das sympathische Nervensystem und seine Bedeutung für die Pathogenese der Gallensteine. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1933, t. 88, pp. 357-362.
- L. GARRELON, D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH. — Sympathique et parasympathique. In *Traité de physiologie normale et pathologie*, t. X, fasc. I. Paris, 1935. Masson, édit.
- Cl. GAUTIER. — Section du splanchnique et glycosurie adrénalinique chez la grenouille. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 87, pp. 1.400-1.401 (Réunion biol. de Lyon, 18 décembre 1922).
- Sur l'origine hépatique de la glycosurie par l'adrénaline. *Bull. Acad. de Méd.*, 3 juin 1930, t. 103, pp. 606-609.
- E. GLEY et A. QUINQUAUD. — La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1918, t. 17, pp. 807-835.
- N. GOORMAGHTIGH et A. DEWULF. — Dégénérescence mucocytaire du cerveau moyen et intermédiaire suivie de glycosurie. *C. R. Soc. de biol.*, t. 100, pp. 442-444 (Soc. belge de Biol., 26 janvier 1929).
- R. GREVING. — Physiologie der Leberinnervation. in L.-R. MÜLLER : *Die Lebensnerven*. Berlin, 1924. Springer, éd. pp. 279-287.
- F.-R. GRIFFITH et F.-E. EMERY. — Some metabolic effects of clamping visceral arteries, splanchnic vasoconstriction and adrenal and hepatic stimulation ; with special reference to calorigenic action of adrenin and sympathin. *Am. journ. of physiol.*, mars 1935, t. 111, pp. 369-381.
- F.-R. GRIFFITH et B. FRIEDMAN. — Hemophilia in cats after denervation of the liver. *Proceed. of the Soc. for exper. biol. and med.*, 1926, t. 24, pp. 64-65.
- W. GRUNKE. — Ueber der alimentären Hyperglykämie. Der Einfluss des vegetativen Nervensystem auf die alimentäre Hyperglykämie. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1926, t. 52, pp. 488-498.
- K. HARPUDER. — Pharmakologische Beeinflussung des Purinstoffwechsels beim Menschen. Einwirkung sympathico- und vago-

- troper Pharmaca. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1924, t. 42, pp. 1-14.
- R. HAZARD et R. LARDÉ. — Action inhibitrice de la spartéine sur l'hyperglycémie asphyxique. *C. R. Soc. de Biol.*, 25 février 1933, t. 112, pp. 768-770.
- E. HÉDON. — Influence de la piqûre du plancher du quatrième ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1894, t. 6, pp. 269-282.
- R. HEIDENHAIN. — Weitere Beiträge der Gallensekretion. *Studien des phys. Inst. zu Breslau*, 1863, t. 2, pp. 69-102.
- Weitere Beobachtungen betreffend die Gallensekretion. *Studien des phys. Inst. zu Breslau*, 1868, t. 4, pp. 226-247.
- H. HERMANN, F. JOURDAN et P. CORNUT. — Rôle de la moelle dans la production de l'hyperglycémie consécutive à l'embolie « cérébrale » expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, pp. 601-603 (Soc. de Biol. de Lyon, 20 mai 1935).
- Existe-t-il des centres glyco-sécréteurs médullaires ? *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, pp. 1.223-1.225 (Soc. de Biol. de Lyon, 17 juin 1935).
- S. HETÉNYI et J. POGANY. — Ueber den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Klin. Wochenschr.*, 26 février 1928, t. 7, pp. 404-406.
- F.-C. HILL. — The formed elements of the blood, coagulation time, peptone leukopenia after section of the nerves to liver. *Am. Journ. of physiol.*, novembre 1931, t. 98, pp. 610-611.
- F. HILLER et A. TANNENBAUM. — Existiert ein Zuckerzentrum in der Medulla oblongata ? *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1931, t. 132, pp. 95-145.
- L.-V. HILLYARD. — The effect of denervation of the liver on secretion of bile. *Am. Journ. of Physiol.*, novembre 1931, t. 98, pp. 612-614.
- S. HIRAYAMA. — Entwirkung des Pilocarpin und Atropin auf den Zuckergehalt der Galle des Kaninchens. *Tohoku Journ. of exper. med.*, juin 1925, t. 6, pp. 186-190.
- Urethane hyperglycaemia and glycosuria in the rabbit. *Tohoku Journ. of exper. med.*, 1926, t. 7, pp. 364-381.
- B.-A. HOUSSAY et E. DI BENEDETTO. — Extrait anté-hypophysaire et hyperglycémies adrénalinique et morphinique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 114, pp. 82-83 (Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 4 mai 1933).
- Action hyperglycémique de l'extrait rétro-pituitaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 114, pp. 793-795 (Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 7 septembre 1933).

- Rôle de divers organes et du système nerveux dans la production de l'hyperglycémie rétropituitaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 114, pp. 795-797 (Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 7 septembre 1933).
- B.-A. HOUSSAY, J.-T. LEWIS et E.-A. MOLINELLI. — Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de l'innervation hépatique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, pp. 1.411-1.412 (Soc. argentine de Biol., 19 juillet 1928).
- Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de l'innervation parasymphatique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, pp. 1.413-1.414 (Soc. argentine de Biol., 19 juillet 1928).
- B.-A. HOUSSAY, J.-T. LEWIS, E.-A. MOLINELLI et A.-D. MARENZI. — Etudes sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle du sympathique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, pp. 1.406-1.407 (Soc. argentine de Biol., 19 juillet 1928).
- B.-A. HOUSSAY et E.-A. MOLINELLI. — Sécrétion d'adrénaline produite par la piqûre ou l'excitation électrique du bulbe. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 91, pp. 1.045-1.049 (Soc. argentine de Biol., 17 juillet 1924).
- Y. HUKUI. — Ueber das Wesen der alimentären Hyperglykämie. Ueber den Einfluss der Splanchnicotomie resp. Vagotomie auf die alimentäre Hyperglykämie. *Japan. Journ. of med. Sciences*, juin 1934, t. 3, pp. 54-55.
- M. DE JAEGHER et A. VAN BOGAERT. — Hyperglycémie provoquée par excitation électrique de l'hypothalamus. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 avril 1935, t. 118, pp. 1.035-1.037.
- KALK, HEINZ et BRANISTEANU. — Untersuchungen über die Wirkung einiger Pharmaca auf den Gallenfluss. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, 1932, t. 166, pp. 555-569.
- M. KAUFMANN. — Des effets de l'énervation du foie. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 avril 1895, t. 47, pp. 265-266.
- Mode d'action du système nerveux dans la production de l'hyperglycémie. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1895, t. 7, pp. 266-279.
- Aperçu général sur le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1895, t. 7, pp. 385-398.
- I. KAWAI. — Ueber den Golgischen Apparat der Leberzellen bei Kaninchen, denen im Hungerzustand Adrenalin injiziert wurde. *Okayama-Igakkai-Zasshi*, juillet 1933, t. 45, pp. 1.192-1.206.
- Ueber Veränderungen der Leber bei Kaninchen, denen nach Durchschneidung der beiderseitigen Nn. splanchnici Adrenalin injiziert wurde. *Okayama-Igakkai-Zasshi*, juillet 1933, t. 45, pp. 1.536-1.544.

- Ueber die histologische Veränderung der Leber nach Resektion der beiderseitigen Nn. splanchnici. *Okayama-Igakkai-Zasshi*, octobre 1933, t. 45, p. 2.341.
- KING-LI-PIN. — Influence de la périsympathectomie des vaisseaux se rendant au foie sur la pression artérielle et le nombre des leucocytes. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 87, pp. 163-164 (Soc. de Biol. de Lyon, 12 juin 1922).
- H. KLINK. — Zur Kenntnis der Wirkung des gelösten Trypanblaus auf das Nervensystem, insbesondere das der Strombahn der Leber und Niere nach dem Zuckerstich. *Zeitschr. f. d. g. exp. Med.*, 1929, t. 67, pp. 219-246.
- R.-W. KOETON et E.-L. ROSS. — The mechanism of ether hyperglycemia. *Am. Journ. of physiol.*, mars 1919, t. 48, pp. 146-160.
- W. KOLSKI. — Der Bau des Leberläppchens unter dem Einfluss des Nervus splanchnicus. *Inaug.-Dissert. Heidelberg*, 1908.
- Y. KOMATSU. — Ueber die operative Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. *Arch. f. klin. Chir.*, 1933, t. 174, pp. 65-97.
- T. KOSAKA. — On the nervous regulation of the heat production in the liver. *Japan. Journ. of med. sciences*, 1931, t. 2, pp. 2-3.
- J. LA BARRE. — A propos des variations de la glycémie consécutive à l'injection intraveineuse d'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, pp. 779-781 (Soc. belge de Biol., 27 février 1926).
- Sur les causes de l'hyperglycémie consécutive à l'injection intraveineuse d'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, pp. 1.021-1.023 (Soc. belge de Biol., 27 mars 1926).
- A propos des variations de la glycémie lors des chocs anaphylactique et histaminique chez des cobayes décérébrés. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, pp. 855-857 (Soc. belge de Biol., 31 juillet 1926).
- J. LA BARRE et F. HARTOG. — Sur l'origine hépatique de l'hyperglycémie observée au cours du choc anaphylactique chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 octobre 1930, t. 105, pp. 37-38.
- M. LABBÉ, F. NEPVEUX et L. JUSTIN-BESANÇON. — Action de l'acétylcholine sur la glycémie. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 mars 1929, t. 100, pp. 795-796.
- M. LAFFONT. — Recherches expérimentales sur la glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux. *Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 1880, t. 26, pp. 347-433.
- Recherches sur la glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux. *Th. Paris*, 1880.
- R.-D. LAWRENCE et R.-F.-L. HEWLETT. — Effect of pituitrin and insulin on blood sugar : their antagonism and the mode of its action. *Brit. med. Journ.*, 30 mai 1925, t. 1, pp. 998-1.002.
- A. LE GRAND. — Les glycosuries nerveuses expérimentales. La glycosurie tubérienne. *Th. Paris*, 1925.

- A. LE GRAND et G. BIÉRENT. — Contribution à l'étude du mécanisme de l'hyperglycémie consécutive aux injections intraveineuses de nitrate de pilocarpine chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 97, pp. 291-292 et 1.448 (Soc. de Biol. de Lille, 17 janvier, 14 novembre 1927).
- P. LEONE. — La simpatectomia dell'arteria epatica in rapporto ai processi riparativi ed alle funzioni biligenica e glicogenica del fegato. *Arch. ital. di chir.*, 1927, t. 18, pp. 346-367.
- R. LÉPINE. — Les agents qui activent la glycolyse. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1917-1918, t. 17, pp. 747-771.
- E. LESCHKE. — Die Bedeutung der nervösen Regulation des Kohlehydratstoffwechsels für die Entstehung der Zuckerkrankheit. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1928, t. 108, pp. 410-416.
- Importance du système végétatif sur le métabolisme. *Presse méd.*, 17 octobre 1921, n° 83, pp. 1.517-1.519.
- P.-A. LEVENE. — Die zuckerbildende Funktion des N. vagus. *Zentralblatt f. Physiol.*, 11 août 1894, t. 8, pp. 337-340.
- W. LIPSCHITZ. — Sur la régulation sympathique de la glycémie normale et du métabolisme des chlorures tissulaires. *C. R. Soc. de Biol.*, 28 mars 1936, t. 121, pp. 1.295-1.298.
- P. LIVRAGA. — Influenza del sistema nervoso autonomo sulla coagulazione del sangue. *Arch. di fisiol.*, 31 octobre 1931, t. 30, pp. 189-221.
- M. LOEB. — Beiträge zur Lehre von Diabetes mellitus. Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus. *Zentralblatt f. inn. Med.*, 1898, t. 19, pp. 893-901.
- M.-L. LONG. — The behaviour of the liver glycogen during decerebration hyperglycemia and the influence of atropin and ergotamin on this condition. *Journ. of physiol.*, 30 décembre 1933, t. 80, pp. 296-304.
- D. LONGO. — Influenza dell'innervazione vagale sui processi ossido-riduttivi dei tessuti. *Biochimica e terapia speriment.*, 31 juin 1933, t. 20, pp. 333-338.
- H. LUNDBERG. — Bile flow and bile pigment output after denervation of the liver. *Am. journ. of physiol.*, novembre 1931, t. 98, pp. 602-604.
- J.-J.-R. MACLEOD. — Studies in experimental glycosuria. Some experiments bearing on the nature of the glycogenolytic fibres in the great splanchnic nerve. *Am. journ. of physiol.*, 1908, t. 22, pp. 373-396.
- Recent work on the physiologic pathology of glycosuria. *Journ. of the Am. med. Ass.*, 18 avril 1914, t. 62, pp. 1222-1230.
- J.-J.-R. MACLEOD et S. DONHOFFER. — Ueber die nervöse Regulation des Blutzuckerspiegels. Die Decerebrationshyperglykämie. *Klin. Wochenschr.*, 20 mai 1933, t. 12, pp. 778-781.

- J.-J.-R. MACLEOD et R.-G. PEARCE. — Studies in experimental glycosuria. The relationship of the adrenal glands to sugar production by the liver. *Am. journ. of physiol.*, mars 1912, t. 29, pp. 419-435.
- J.-J.-R. MACLEOD et H.-O. RUTH. — Studies in experimental glycosuria. The influence of stimulation of the great splanchnic nerve on the rate of disappearance of glycogen from the liver deprived of its portal blood supply or of both its portal and systemic blood supplies. *Am. journ. of physiol.*, août 1908, t. 22, pp. 397-409.
- P. MAHLER et E. RISCHAWY. — Ueber den vom oberen Intestinaltrakt ausgehenden blutzuckersteigernden Reflex. *Med. Klinik*, 1926, t. 22, p. 1147.
- J. MALMÉJAC, E. DESANTI et C. DUMAZERT. — Effet hyperglycémiant de la section des nerfs dépresseurs chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 892-894. (Soc. de Biol. de Marseille, 12 février 1935).
- Causes de la brièveté de l'effet hyperglycémiant qu'engendre la section des nerfs dépresseurs chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, pp. 731-733. (Soc. de Biol. de Marseille, 14 mai 1935).
- J. MALMÉJAC, E. DONNET et E. DESANTI. — L'excitation centripète du nerf de Cyon-Ludwig chez le chien peut-elle entraîner une hyperglycémie ? *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 1341-1343. (Soc. de Biol. de Marseille, 12 mars 1935).
- J. MALMÉJAC, E. DONNET et C. DUMAZERT. — Etude critique de l'hyperglycémie qu'engendre l'excitation du nerf dépresseur de Cyon-Ludwig chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 895-898. (Soc. de Biol. de Marseille, 12 février 1935).
- J. MALMÉJAC et C. DUMAZERT. — Sur l'origine de l'hyperglycémie qu'engendre l'excitation centripète du nerf vague sectionné au cou chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, pp. 1343-1345. (Soc. de Biol. de Marseille, 12 mars 1935).
- A. MARENZI. — Action de la morphine sur la glycémie et le pH du sang des chiens normaux ou dont les nerfs sympathiques ont été sectionnés. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, pp. 1171-1172. (Soc. argentine de Biol., 8 juillet 1926).
- T. MATSUDA. — On excreting function of the liver. The influence of autonomic nerve poisons upon the uric acid-excreting function of the liver. *Japan. journ. of gastro-enterology*, décembre 1931, t. 3, pp. 308-315.
- P. MAURIAC. — Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète. *Presse méd.*, 2 juillet 1932, n° 53, pp. 1029-1032.

- H. MAUTNER. — Ueber die pharmakologische Beeinflussung der Leber. *Klin. Wochenschr.*, 16 et 23 décembre 1924, t. 3, pp. 2321-2325 et 2369-2372.
- A. MAYER. — Sur le mode d'action de la piqure diabétique. Rôle des capsules surrénales. *C. R. Soc. de Biol.*, 30 juin 1906, t. 60, pp. 1123-1124.
- E.-C. MEKIE. — Effect of the anaesthesia upon the blood sugar content. Experimental investigation. *Surgery, gynecology and obstetric*, septembre 1931, t. 53, pp. 329-337.
- J. MELLANBY. — The influence of the nervous system on glycæmia and glycosuria. *Journ. of physiol.*, 1919, t. 53, pp. 1-16.
- F. MEYTHALER. — Die neuro-hormonale Regulation der Leber im Kohlehydratstoffwechsel. *Klin. Wochenschr.*, 26 mai 1934, t. 13, pp. 753-758.
- G. MICHAËLIDÈS. — Glycosuries infundibulo-hypophysaires. *Th. Paris*, 1935.
- T. MIKI. — Bedeutung der Gallensäure im Kohlehydratstoffwechsel. Glykogenbildung der Leber durch Gallensäure mit Adrenalin oder Insulin und das Nervensystem. *Biochem. Zeitschr.*, 1932, t. 247, pp. 445-458.
- M. MITOTO. — Il ricambio materiale del sistema nervoso centrale. Il consumo delle sostanze azotate. *Fisiologia e medicina*, 1930, t. I, pp. 445-485.
- J.-P. MORAT et DUFOURT. — Les nerfs glyco-sécréteurs. *Lyon méd.*, 18 février 1894, t. 75, pp. 215-222 ; *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1894, t. 6, pp. 371-380.
- Action du nerf pneumogastrique sur la glycogénèse. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1894, t. 6, pp. 631-642.
- L.-O. MORGAN et C.-A. JOHNSON. — Experimental lesions in the tuber cinereum of the dog followed by epileptiform convulsions and changes in blood chemistry. *Arch. of neurol. and psych.*, 1930, t. 24, pp. 696-726.
- S. MORITA. — Untersuchungen an grosshirnlosen Kaninchen. Das Verhalten der Blutzuckerkonzentration. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 9 mars 1915, t. 78, pp. 188-207.
- L.-R. MÜLLER et R. GREVING. — Ueber die Innervation der Leber. *Verhandl. d. Deut. Gesellschaft f. inn. Med.*, 1922, pp. 40-45.
- J. MUNK. — Ueber den Einfluss sensibler Reizung auf die Gallenausscheidung. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1874, t. 8, pp. 151-163.
- G.-E. MURPHY et F.-G. YOUNG. — Behaviour of liver glycogen in experimental animals. Effect of some anaesthetics. *Journ. of physiol.*, 18 novembre 1932, t. 76, pp. 395-412.

- D. NAGAE. — Ueber den Einfluss der Entnervung an der Leberpforte auf die Leberfunktion. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1935, t. 96, pp. 599-607.
- E. NEUBAUER. — Beiträge zur Kenntnis der Gallensekretion. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1923, t. 97, pp. 344-351.
- S. NEUMARK. — Sur les variations de la glycémie au cours des phénomènes de choc. *Ann. de méd.*, juillet 1930, t. 28, pp. 162-173.
- I.-I. NITZESCU. — L'ergotamine, la yohimbine et la réaction glycémique des hémorragies. Contribution à l'étude du mécanisme de l'hyperglycémie post-hémorragique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100, p. 386. (Soc. roumaine de Biol., 22 décembre 1928).
- I.-I. NITZESCU et M. BENETATO. — Hypophysine et glycogénèse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, pp. 58-60. (Soc. roumaine de Biol., 29 novembre 1927).
- M. OHGURI. — Effect of excluding splanchnic nerves or suprarenal medulla upon hyperglycemia in dogs due to anaphylactic shock. *Tohoku journ. of exper. med.*, 31 mars 1935, t. 25, pp. 445-453.
- Intensity of the anapylaxis hyperglycemia and hypotension in the medullisuprarenalectomized dog when adrenalin infusion simultaneously conducted. *Tohoku journ. of exper. med.*, 30 avril 1935, t. 26, pp. 114-120.
- J.-M.-D. OLMSTED. — The blood sugar after asphyxia in « decapitate cats » and its relations to the adrenal glands. *Am. journ. of physiol.*, 1926, t. 75, pp. 487-496.
- V. PACHON. — Exposé et critique des documents expérimentaux relatifs à des rapports fonctionnels directs entre le système nerveux sympathique glycosécrétoire et les glandes surrénales. Autonomie de la fonction nerveuse sympathique glycosécrétoire. *XVII^e Congrès français de Médecine*, Bordeaux 1923, pp. 289-299.
- V. PAPILIAN et M. JIANU. — Recherches expérimentales sur la glycémie pilocarpinique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100, pp. 379-380. (Soc. roumaine de Biol., 22 décembre 1928).
- V. PAPILIAN et C. VELLUDA. — La glycémie pilocarpinique. *Arch. internat. de physiol.*, 1926, t. 26, pp. 1-4.
- W. PAVY. — On lesions of the nervous system producing diabetes. *Proceed. of the Royal Soc. of London*, 1859, t. 10, pp. 27-30.
- E. PFLÜGER. — Ueber die Beziehungen des Nervensystems zu Leber und Gallensekretion. *Arch. f. d. g. Physiol.*, 1869, t. 2, pp. 160-192.
- A. PI SUNER. — Les réflexes trophiques glyco-régulateurs. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 90, pp. 813-814. (Soc. de Biol. de Barcelone, 17 décembre 1923).

- Les voies des réflexes glycémiant. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 90, pp. 821-824. (Soc. de Biol. de Barcelone, 23 janvier 1924).
- R. PLAUT. — Ueber den Stoffwechsel bei der Wärmeregulation. *Zeitschr. f. Biol.*, 5 novembre 1922, t. 76, pp. 183-212.
- L. POLLAK. — Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk*, 1923, t. 23, pp. 337-466.
- Ueber den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Klin. Wochen.*, 8 octobre 1927, t. 6, pp. 1942-1946.
- A. QUINQUAUD. — Relations entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'adrénaline. *Th. Paris*, 1915.
- V.-G. RADU. — Influence de l'adrénaline sur la structure des cellules hépatiques chez *Cistudo europæa*. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 114, pp. 72-74. (Soc. de Biol. de Jassy, 28 avril 1933).
- T. REDNIK. — Die Beeinflussung der Medikamente auf die Dextrose-Belastungs-Blutzuckerkurven, als Leberfunktionsprüfung. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1929, t. 109, pp. 720-724.
- E. RÉTIF. — Recherches physiologiques sur les ganglions semi-lunaires. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 janvier 1918, t. 81, pp. 82-85.
- L. RICCITELLI. — Recherches sur les centres encéphaliques de régulation chimique, chimico-physique et morphologique du sang. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, mars 1934, t. 32, pp. 25-35.
- Ch. RICHTER fils et J. DUBLINEAU. — Effets de la piqûre du quatrième ventricule sur la combustion des matières protéiques. *C. R. Acad. des Sciences*, 15 juin 1931, t. 192, pp. 1588-1590.
- La régulation du métabolisme protéique par les centres nerveux. *La Médecine*, septembre 1932, n° 13, pp. 697-702.
- La régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Journ. de physiol. et de pathol.*, mars 1933, t. 31, pp. 64-81.
- G.-H. ROGER. — Physiologie du foie. In *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. 3, Paris, 1928, Masson, édit.
- A. RÖHRIG. — Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Gallenabsonderung. *Med. Jahrbücher*, 1873, pp. 240-273.
- A. RONCATO. — Rapporti fra la coordinazione nervosa e la coordinazione umorale della funzione glicogenetica del fegato. *Arch. di fisiol.*, 27 mai 1915, t. 13, pp. 305-314.
- A. ROSENBLUETH et W.-B. CANNON. — Studies on condition of activity in endocrine organs. Some effects of sympathin on the nictitating membrane. *Am. journ. of physiol.*, janvier 1932, t. 99, pp. 398-407.

- A. ROSENBLUETH et R.-A. PHILLIPS. — Sympathin and the hepatic sympathomimetic hormone in the dog. *Am. journ. of physiol.*, novembre 1932, t. 102, pp. 332-335.
- A. ROSSI. — Influenza del pneumogastrico sulla mobilitazione degli idrati di carbonio del fegato. Contributo allo studio dell'azione del vago sugli scambi. *Arch. di fisiol.*, 5 février 1915, t. 13, pp. 155-162.
- Modificazioni istologiche del fegato prodotte dall'atropina. *Arch. di fisiol.*, novembre 1919-septembre 1920, t. 18, pp. 15-19.
- T. RUGGERI. — Iperglicemia da pilocarpina e squilibrio simpatico-parasimpatico. *Riforma medica*, 5 janvier 1929, t. 45, pp. 6-10.
- S. SAIKI. — Experimental investigation on the fate of bilirubin introduced into the blood vessels. On the excretion of bilirubin from liver. Influence of poisons on vegetative nerve. A contribution to the formation of gall-stone. *Japan, journ. of gastro-enterology*, juillet 1931, t. 3, pp. 119-122.
- M. SAKAI. — On the urea-excreting function of the liver. The influence of autonomic nerve poisons. *Japan. journ. of gastro-enterology*, décembre 1931, t. 3, pp. 329-336.
- T. SAKURAI. — Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Parasympathikusgifte auf den Blutzucker. Fortsetzung der Untersuchungen über Herabsetzung des Blutzuckers durch Parasympathikusreizung. *Journ. of biochem.*, janvier 1928, t. 8, pp. 365-370.
- T. SATO. — Ueber den Einfluss vegetativer Nervengifte auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber. Sympathikusgifte. *Tohoku journ. of exper. med.*, 31 mai 1935, t. 26, pp. 194-227.
- Ueber den Einfluss vegetativer Nervengifte auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber. Parasympathikusgifte. *Tohoku journ. of exper. med.*, 31 mai 1935, t. 26, pp. 228-267.
- F. SCHELLONG et H. KRAMER. — Ueber die Ursachen der alimentären Hyperglykämie bei Kohlehydratmangel und Kohlehydratkarenz (Zugleich ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise der Insulinmangelkuren). *Klin. Wochenschr.*, 9 septembre 1928, t. 7, pp. 1726-1729.
- M. SCHIFF. — Nouvelles recherches sur la glycogénie animale. *Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 1866, t. 3, pp. 354-382.
- SHIBATA et KUNIOKA. — *Mitteil. d. Japan. Gesell. f. inn. Med.*, 1928, t. 15, p. 730 (cité par NAGAE).
- C.-D. SNYDER, L.-E. MARTIN et M. LEVIN. — The output of sugar from the liver as affected by CH and minimal epinephrin. *Am. journ. of physiol.*, novembre 1922, t. 62, pp. 442-458.

- C.-D. SNYDER, H.-S. WELLS et P.-G. CULLEY. — Contributions to our knowledge of the autonomic control of liver function. The action of autonomomimetic drugs, and of vagal stimulation upon fluid and sugar output from the hepatic veins of the terrapin. *Am. journ. of physiol.*, novembre 1923, t. 66, pp. 485-502.
- E. STARKENSTEIN. — Der Mechanismus der Adrenalin Wirkung. Studien über den Reizzustand des Sympathicus. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap.*, 1912, t. 10, pp. 78-119.
- H. STAUB. — Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1922, t. 93, pp. 89-140.
- Gaswechsel und Bilanzversuche an der isoliert durchströmten, innervierten oder nicht innervierten Leber. Ueber Leberstoffwechsel. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1931, t. 162, pp. 433-451.
- A. STEFANI. — Azione del vago sugli scambi e sulla temperatura interna. *Arch. di fisiol.*, 21 mars 1908, t. 5, pp. 285-293.
- Nervi regolatori del ricambio. *Atti d. R. Accad. dei Lincei*, 1918, t. 12, pp. 5-32.
- STEN HANSON. — Action de la yohimbine sur le taux de sucre du sang. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 101, pp. 601-603, (Soc. biol. de Suède, 15 mai 1929).
- Action de la yohimbine sur les effets de l'adrénaline à l'égard du sucre du sang. *C. R. Soc. de biol.*, t. 101, pp. 603-605. (Soc. biol. de Suède, 15 mai 1929).
- N. SUGIHARA et K. IN. — Ueber die harnsäureausscheidende Wirkung des Atophanpräparates « Erycon ». Ueber den Einfluss des Nervus splanchnicus und des Nervus vagus auf die Harnsäureausscheidung und die harnsäureausscheidende Wirkung des Erycons. *Keyo journ. of med.*, 1931, t. 2, pp. 385-401.
- N. SUGIHARA et P.-H. RI. — Ueber die harnsäureausscheidende Wirkung des Atophanpräparates « Erycon ». Ueber den Einfluss der vegetativen Nerven auf die durch das Atophanpräparat Erycon hervorgerufene Harnsäurekonzentrationssteigerung im Pfortader- und Lebervenenblut. *Keyo journ. of med.*, 1931, t. 2, pp. 462-468.
- H. TACHI. — Beiträge zum Mechanismus der Aderlasshyperglykämie (Versuch an Kaninchen). *Tohoku journ. of exper. med.*, 31 janvier 1928, t. 10, pp. 96-176.
- R. TAKANO. — Der Einfluss der vegetativen Nerven auf die Gallenausscheidung. *Verhandl. d. Japan. Gesell. f. inn. Med.*, 1926, p. 25.
- Untersuchungen über die Gallenausscheidungsfunktion der Leber. Ueber den Einfluss der Innervation auf die Farbstoffausscheidung durch die Leber. *Japan. journ. of gastroenterology*, juillet 1934, t. 6, pp. 373-376.

- G. DE TAKATS et F.-P. CUTHBERT. — Surgical attempts at increasing sugar tolerance. *Arch. of Surg.*, mai 1933, t. 26, pp. 750-761.
- Effect of suprarenal denervation and splanchnic section on sugar tolerance of dogs. *Arch. of surg.*, janvier 1935, t. 30, pp. 151-161.
- K. TASHIRO. — Studies on urea-nitrogen concentration of the blood. The effect of the vegetative nervous system upon the blood urea-nitrogen concentration. *Tohoku journ. of exper. med.*, 1926, t. 7, pp. 221-267.
- The effect of the vegetative nerve poisons and some other drugs upon the uric acid concentration of the blood. *Tohoku journ. of exper. med.*, 1926, t. 7, pp. 482-508.
- On the effects of afferent stimulation of the vagus upon some vegetative organs. *Tohoku journ. of exper. med.*, 1926, t. 7, pp. 509-521.
- J. THIROLOIX. — Des effets de la section des nerfs du foie chez des animaux normaux ou rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. Démonstration de l'existence d'une glycogénie et d'une glycosurie hépato-pancréatique d'ordre cellulaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 30 mars 1895, t. 47, pp. 256-261.
- F. TONIETTI. — L'influenza della dose sull'azione di alcune sostanze parasimpaticotrope sulle variazioni del tasso glicemico. *Il Policlinico (sez. med.)*, décembre 1928, t. 35, pp. 662-670.
- A. TOURNADE et M. CHABROL. — Double mécanisme, glyco et adrénalino-sécrétoire de l'hyperglycémie par excitation splanchnique. Dissociation expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.*, 11 février 1922, t. 86, pp. 315-316.
- A. TOURNADE, M. CHABROL, H. HERMANN et M. PERRIN. — Hypoglycémie par cocaïnisation bulbaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 mars 1926, t. 94, pp. 582-584.
- A. TOURNADE et J. MALMÉJAC. — Sur le centre glyco-sécréteur. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 109, pp. 883-885. (Soc. de Biol. d'Alger, 18 février 1932).
- P. TREDELENBURG et K. FLEISCHHAUER. — Ueber den Einfluss des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1913, t. I, pp. 369-396.
- F. UMBER. — Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1925. Urban et Schwarzenberg, éd.
- F.-P. UNDERHILL. — The influence of urethane in the production of glycosuria in rabbits after the intravenous injection of adrenalin. *Journ. of biol. chem.*, 1911, t. 9, pp. 13-18.
- B. VASOIN. — Sul glicogene epatico delle rane ibernanti e sulle sue modificazioni quantitative in seguito ad un aumento ra-

- pido della temperatura nelle rani normali et nelle rani con vago tagliato. *Lo sperimentale*, 1903, t. 57, pp. 584-606.
- A. VULPIAN. — Recherches expérimentales relatives aux effets des lésions du plancher du quatrième ventricule. *C. R. Soc. de Biol.*, 1861, t. 3, pp. 259-323.
- Leçons sur l'appareil vaso-moteur (physiologie et pathologie). Paris, 1875. Baillière, éd. (15^e et 16^e leçon).
- H. WAREMBOURG. — Les hyperglycémies. Etude clinique et physio-pathologique. Paris, 1936. Masson, éd.
- T. WATANABE. — Studien zur Physiologie und experimentellen Therapie der Gallenabsonderung. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1924, t. 40, pp. 201-235.
- M. WATNABÉ. — Simultaneous determination of the blood sugar content and the epinephrin output from the suprarenal gland in the non-anaestized, non-fastened dog during peptone poisoning. *Tohoku journ. of exper. med.*, 14 novembre 1927, t. 9, pp. 412-453.
- E. WERTHEIMER et G. BATTEZ. — Sur le mécanisme de la piqûre diabétique. *C. R. Soc. de Biol.*, 26 juin 1909, t. 66, pp. 1059-1061.
- Sur le mécanisme de la glycosurie asphyxique. *C. R. Soc. de Biol.*, 31 juillet 1909, t. 67, pp. 357-358.
- Sur la glycosurie par piqûre du quatrième centricule. *Arch. internat. de physiol.*, 1910, t. 9, pp. 140-155.
- Sur les nerfs glyco-sécréteurs. *Arch. internat. de physiol.*, 1910, t. 9, pp. 363-392.
- Ablation des capsules surrénales et piqûre du quatrième ventricule chez le chat et le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 76, pp. 617-619. (Réunion biol. de Lille, 4 avril 1914).
- G.-P. WHITELAW et J.-C. SNYDER. — Physiological production of sympathin in liver. *Am. journ. of physiol.*, décembre 1934, t. 110, pp. 247-250.
- I.-T. ZECKWER et J.-E. NADLER. — Nature of hyperglycæmia associated with anaphylactic shock in dog. *Journ. of exper. med.*, mars 1929, t. 49, pp. 481-495.

IV. — SYNDROMES HEPATO-STRIES (1)

- P. ABELY et P. GUYOT. — Maladie de Wilson et troubles mentaux. *Ann. médico-psychol.*, 1935, t. 93, pp. 775-778.

(1) Nous limitons presque exclusivement ces indications bibliographiques aux publications qui ont envisagé le problème pathogénique des syndromes hépto-striés.

- F. D'ALESSANDRO. — Su di un caso di encefalite epidemica ad esito non frequente. *Clinica medica italiana*, 1924, t. 55, pp. 147-161.
- G. ANTON. — Ueber die Beteiligung der grossen basalen Ganglien bei Bewegungsstörungen und insbesondere bei Chorea. *Jahrbüch f. Psych.*, 1895, t. 14, pp. 141-181.
- G.-B. AUO-GIANOTTI. — Recherche sulla funzionalità epatica nelle sindromi striate da intossicazione professionale da solfuro di carbonio. *Il Morgagni*, 16 novembre 1930, t. 72, pp. 2175-2189.
- L. BABONNEIX et A. WIDIEZ. — Chorée chronique ; cirrhose avec adénome du foie. *Revue neurol.*, décembre 1927, pp. 690-693.
- J. BALO. — Ueber die Encephalitis epidemica. *Orvosképzés*, 1923, t. 13, pp. 312-321.
- A. BARKMAN. — Etude clinique sur un cas appartenant au groupe pathologique de la dégénérescence hépato-lenticulaire de Hall. *Acta med. scand.*, 1927, t. 67, pp. 236-285.
- S. BARNES et E.-W. HURST. — Hepato-lenticular degeneration. *Brain*, septembre 1925, t. 48, pp. 281-333.
- A further note on hepato-lenticular degeneration. *Brain*, mars 1926, t. 49, pp. 36-60.
- Hepato-lenticular degeneration : a final note. *Brain*, avril 1929, t. 52, pp. 1-5.
- R. BENEKE. — Ueber den Kernikterus der Neugeborenen. *Münch. med. Wochenschr.*, 8 octobre 1907, t. 54, pp. 2023-2027.
- F.-P. BERETTA. — Contributo clinico allo studio della pseudo-sclerosi di Westphal-Strümpell con particolare riguardo alle prove di funzionalità epatica. *Folia medica*, 1929, t. 15, pp. 728-751.
- M. BIELSCHOWSKY. — Weitere Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des striären Systems. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.*, mai 1922, t. 27, pp. 233-288.
- F. BOENHEIM. — Beiträge zur Kenntnis der Pseudosklerose und verwandter Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen den Erkrankungen des Gehirns und der Leber. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1920, t. 60, pp. 10-58.
- L. VAN BOGAERT. — Troubles extra-pyramidaux, anneau cornéen et cirrhose pigmentaire au cours de la trypanosomiase africaine. *Acta psych. et neurol.*, 1934, t. 9, pp. 495-509.
- L. VAN BOGAERT et E. WILLOCK. — Etudes anatomo-cliniques sur la dégénérescence hépato-lenticulaire. Forme portale de la maladie de Wilson. Forme familiale de la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell. *Revue neurol.*, novembre 1936, t. 66, pp. 461-497.

- D. BOLSI. — Sull'istologia patologica del fegato nelle sindrome
chroniche postencefalitiche. *Riv. di patol. nerv. e ment.*,
mai-juin 1925, t. 30, pp. 193-216.
- N.-C. BORBERG. — Ein Fall von Lenticulär- und Hinterstrangsdege-
neration bei Adenocarcinoma Pancreatis mit Heparmetas-
tasen. *Acta psych. et neurol.*, 1927, t. 2, pp. 201-220.
- A. VON BRANMUHL. — Die Rinden-Markkomponente im anatomis-
chen Bild der Wilson-Pseudosklerosegruppe. Nebst Bemer-
kungen zur Pathogenese des Leidens vornehmlich unter
dem Gesichtspunkt einer vergleichenden Krankheitsfors-
chung. *Zeitsch. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1930, t. 130,
pp. 1-61.
- Ueber Pseudosklerose mit akutem tödlichem « Schub ». *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1932, t. 138, pp. 453-480.
- BRÜKNER. — Ueber doppelseitige fortschreitende Degeneration des
Linsenkerns (Morbus Wilson). *Jahrbüch f. Kinderheilk.*,
1925, t. 110, pp. 284-296.
- E. BURGHARD et H. SCHLEUSSING. — Folgezustände des Icterus neo-
natorum gravis. *Klin. Wochenschr.*, 30 septembre 1933, t. 12,
pp. 1526-1529.
- V.-M. BUSCAINO. — Alterazioni epatiche e zolle di disintegrazione
a grappolo in malati con reazione a tipo nero nelle orine,
ed in un caso di spasmo di torsione. Significato biologico
delle dette reazioni. Patogenesi delle forme croniche d'en-
cefalita letargica. *Note e riv. di psych.*, 1922, t. 10, pp. 397-
414.
- J. CATHALA et H.-R. OLIVIER. — Dégénérescence hépato-lenticulaire
à type de pseudo-sclérose de Westphal. *Revue neurol.*, no-
vembre 1927, pp. 480-482.
- J.-R. CHARLES. — Manganese toxæmia with special reference to
the effects of liver feeding. *Brain*, mars 1927, t. 50,
pp. 30-43.
- M. CHASANOW. — Ein Beitrag zur Klinik der Pseudosklerose. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1928, t. 116, pp. 171-180.
- R. CRISTINI. — Ripresa di vecchie questioni riguardanti la natura
delle sindromi parkinsoniani (funzione epatica e renale,
ghiandole a secrezione interna). *Riv. di neurol.*, 1932, t. 5,
pp. 373-417.
- H. CURSCHMANN. — Gehirn- und Leberkrankheit. *Med. Klinik*,
6 avril 1934, t. 30, pp. 458-460.
- V. DEMOLE et L. REDALIÉ. — Syndromes extrapyramidaux apparen-
tés à la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Revue neurol.*,
octobre 1922, t. 38, pp. 1248-1269.
- K. DRESEL et F.-H. LEWY. — Die Widalsche Leberfunktionsprüfung
bei Paralysis agitans-Kranken. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*,
1922, t. 26, pp. 87-94.

- Zuckerregulation bei Paralysis agitans-Kranken. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1922, t. 26, pp. 95-103.
- S. VON DZIEMBOWSKI. — Zur Kenntnis der Pseudosklerose und der Wilsonschen Krankheit. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1917, t. 57, pp. 295-315.
- C. VON ECONOMO. — Wilsons Krankheit und das Syndrome du corps strié. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1918, t. 43, pp. 173-209.
- C.-W. EISELE et L.-A. CRANDALL. — Effect of experimental hepatic damage on hemato-encephalic barrier. *Arch. of neurol. and psych.*, décembre 1932, t. 28, pp. 1383-1389.
- G. FANIELLE et G. NEUJEAN. — Contribution à l'étude de la dégénérescence hépato-lenticulaire. Cas de dégénération hépato-lenticulaire caractérisé par la prédominance des signes d'altération hépatique. *Revue belge des sc. méd.*, octobre 1931, t. 3, pp. 918-925.
- G. FATTOVICH. — Sull'istologia patologica del fegato in un caso di atetosi. *Giorn. med. del Alto Adige*, 1931, t. 3, pp. 197-204.
- B. FLEICHER. — Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1903, t. 41, pp. 489-491.
- Die periphere braun-grünliche Hornhautverfärbung als Symptom einer eigenartigen Allgemeinerkrankung. *Münch. med. Wochenschr.*, 1^{er} juin 1909, t. 56, pp. 1120-1123.
- B. FLEISCHER et W. GERLACH. — Zur Frage der Silberpigmentierung des Kayser-Fleischerschen Hornhautringes. *Klin. Wochenschr.*, 17 février 1934, t. 13, p. 255.
- J. FROMENT, P. BONNET et R. MASSON. — La pseudo-sclérose type Westphal-Strümpell. Ce qui séméiologiquement la trahit. Ce dont physiologiquement elle témoigne. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juin 1935, t. 16, pp. 393-407.
- J. FROMENT, P. RAVAUlt et J. DECHAUME. — Le surmenage musculaire, qu'entraînent les troubles de la régulation statique, n'est-il pas générateur d'effets seconds et de lésions. *Revue neurol.*, juin 1929, pp. 931-934.
- Syndromes striés et surmenage musculaire. Le problème des lésions secondes. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juin 1929, pp. 409-413.
- A. FUCHS. — Ueber einen experimentell-toxischen, choreiformen Symptomenkomplex beim Tiere. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, 1914, t. 36, pp. 165-176.
- R.-F. GAYLE. — Manganese poisoning and its effect on the central nervous system. Report of six cases. *Journ. of Am. med. Ass.*, 26 décembre 1925, t. 85, pp. 2008-2011.

- P. VAN GEHUCHTEN. — Un cas de maladie de Wilson. *Journ. belge de neurol. et de psych.*, 1931, t. 31, pp. 567-571.
- Deux nouveaux cas de maladie de Wilson. *Journ. belge de neurol. et de psych.*, 1933, t. 33, pp. 209-212.
- W. GERLACH et W. ROHRSCHEIDER. — Besteht das Pigment des Kayser-Fleischerschen Hornhauttringes aus Silber? *Klin. Wochenschr.*, 13 janvier 1934, t. 13, pp. 48-49.
- E. GJONYS et G.-E. SCHRODER. — Dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson compliquée d'altérations sanguines. *Revue neurol.*, janvier 1935, t. 63, pp. 79-88.
- J. GOLDSTEIN. — Ein atypischer Fall von Endophlebitis obliterans hepatica mit striären Erscheinungen. Ein Beitrag zur Frage der Leberwirkung auf das striäre System. *Wiener Arch. f. inn. Med.*, 1931, t. 21, pp. 243-254.
- W.-R. GOWERS. — On tetanoïd chorea and its association with cirrhosis of the liver. *Rev. of neurol. and psych.*, septembre 1906, t. 9, pp. 249-258.
- H.-C. HALL. — La dégénérescence hépato-lenticulaire. Maladie de Wilson. Pseudo-sclérose. Paris, 1921. Masson, édit.
- K. HANG. — Leberfunktionsprüfungen bei multipler Sklerose. *Monatschr. f. Psych.*, 1934, t. 88, pp. 225-247.
- K. HANG. — Beitrag zur Frage der Leberfunktionsstörungen bei striären Erkrankungen. *Monatschr. f. Psych.*, 1934, t. 89, pp. 320-336.
- A.-F. HARRIS. — Report of a case of epidemic encephalitis with cord changes suggestive of an early syringomyelia. *Am. journ. of psych.*, 1922, t. 1, pp. 679-688.
- R. HARROW et G.-C. RICHARDS. — Case of progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of liver (Wilson's disease). *Internat. Clinics*, septembre 1935, t. 3, pp. 105-115.
- C. HART. — Ueber den Kernikterus der Neugeborenen. *Berl. klin. Wochenschr.*, 15 janvier 1917, t. 54, pp. 71-74.
- L. HESS et J. GOLDSTEIN. — Ueber viszerale Innervationsstörungen bei Parkinsonismus. Klinische und pharmakologische Untersuchungen. *Wien. klin. Wochenschr.*, 7, 14 et 21 octobre 1926, t. 39, pp. 1.181-1.183, 1.222-1.225 et 1.250-1.252.
- L. HESS et J. GOLDSTEIN. — Untersuchungen der Leberfunktion im chronischen Stadium der Encephalitis epidemica. *Med. Klinik*, 1931, p. 1.461.
- G. HEUYER et MAGE. — Ictère chronique et mouvements choréo-athétosiques. Syndrome rappelant la maladie de Wilson. *Revue neurol.*, décembre 1919, t. 26, pp. 925-929.
- C. VON HÖSSLIN et A. ALZHEIMER. — Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose. *Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych.*, 1912, t. 8, pp. 183-209.

- G.-P. HOWARD et C.-E. ROYCE. — Progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of the liver (Wilson's disease). *Arch. of intern. med.*, 1919, t. 24, pp. 497-508.
- E.-W. HURST et P.-E. HURST. — The aetiology of hepato-lenticular degeneration. Experimental liver cirrhosis. Poisoning with manganese, chloroform, phenylhydrazin, bile and guanidin. *Journ. of pathol. and bacteriol.*, avril 1928, t. 31, pp. 303-342.
- L. INSABATO. — Alcune osservazioni sull'etiopatogenesi delle degenerazione epatolenticolari : l'alcoolismo come causa di degenerazione epatonevroglica. *Arch. gen. di neurol. psych. e psicoanal.*, 1924, t. 4, pp. 14-22.
- L. INSABATO. — Sindromi extrapiramidali tossiche da acetato talloso. *Boll. dell'Accad. Pugliese delle Scienze*. 1927, t. 2, n° 5 (cité par DE LISI).
- B. VON JOO. — Untersuchungen der Leberfunktion im chronischen Stadium der Encephalitis epidemica. *Med. Klinik*, 8 mai 1931, t. 27, pp. 697-698.
- H. KÄHLER. — Zur Kasuistik der subchronischen Leberatrophie. Zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. *Klin. Wochenschr.*, 8 octobre 1926, t. 5, pp. 1.928-1.930.
- B. KAYSER. — Ueber einem Fall von angeborener gründlicher Verfärbung der Cornea. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1902, t. 40, pp. 22-25.
- F. KEHRER. — Zur Aetiologie und Nosologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 129, pp. 488-542.
- W. KIRSCHBAUM. — Ueber den Einfluss schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1922, t. 77, pp. 536-565 ; 1923, t. 87, pp. 50-83 ; 1924, t. 88, pp. 487-532.
- W. KLEINE. — Ein Fall von Wilsonsche Krankheit mit Sektionsbefund. *Zentralbl. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1923, t. 33, pp. 139-140.
- M. KLIPPEL et J. LHERMITTE. — Les dégénération hépato-striées. in *Nouveau Traité de Médecine*, t. XIX, Paris, 1925. Masson, édit.
- E. KRAUPA. — Zu Fleischers gründlicher Hornhautverfärbung. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1922, t. 69, p. 526.
- C. DE LANGE. — Klinische und pathologische anatomische Beobachtungen über Kinder mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1931, t. 121, p. 51.
- L. LARUELLE. — Un cas fruste de maladie de Wilson. *Revue neurol.*, juin 1929, p. 927.

- T. VON LEHOCZKY. — Zur Anatomie und Klinik der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe. *Arch. f. Psych.*, 1931, t. 95, pp. 481-514.
- T. VON LEHOCZKY. — Beiträge zur Neurohistopathologie der akuten gelben Leberatrophie. *Arch. f. Psych.*, 1933, t. 98, pp. 567-597.
- T. VON LEHOCZKY. — Beiträge zur Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe auf Grund von zwei Fällen. *Arch. f. Psych.*, 1934, t. 102, pp. 260-271.
- T. VON LEHOCZKY. — Organveränderungen bei der Wilson-Pseudosklerose. Zugleich Bericht über die bei dieser Krankheit gefundenen Abbauprodukte. *Arch. f. Psych.*, 1934, t. 102, pp. 788-803.
- A. LEMIERRE, J. LHERMITTE et E. BERNARD. — Syndrome douloureux et paralytique avec troubles trophiques (chute des dents) et subictère. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 12 avril 1929, n° 12, pp. 457-470.
- M.-I. LEWANTOVSKY. — Pathologie der Leber und hämatoencephalische Barriere. *Zeitsch. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 126, pp. 484-495.
- J. LEY. — Pseudosclérose évoluant depuis quatre ans sans troubles mentaux. *Journ. belge de neurol.*, 1934, t. 34, pp. 616-620.
- J. LHERMITTE. — L'hépatite familiale juvénile à évolution rapide avec dégénérescence du corps strié ; dégénération lenticulaire progressive de Wilson. *Semaine méd.*, 13 mars 1912, t. 32, pp. 121-125.
- J. LHERMITTE et W.-S. MUNCIE. — La cirrhose familiale splénomégalye. Forme hépatique de la dégénération hépato-lenticulaire. *Presse méd.*, 16 novembre 1929, n° 92, pp. 1.495-1.499.
- L. DE LISI. — Sulla malattia del Wilson. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, janvier-février 1929, t. 34, pp. 1-65.
- L. DE LISI et A. BUSINCO. — Anatomia patologica e patogenesi dell'encefalite epidemica cronica. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, septembre-octobre 1925, t. 30, pp. 345-404.
- H. LOEVY. — Ueber die Zusammenhänge zwischen Striatum und Leber. *Der Nervenarzt*, 15 novembre 1931, t. 4, pp. 653-660.
- F. LÜTHY. — Ueber die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1931, t. 123, pp. 101-181.
- I. MAHAİM. — De la pathogénie des affections hépato-lenticulaires. *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1926, t. 46, pp. 43-49.
- P.-L. MARIE. — La dégénération juvénile progressive et symétrique du noyau lenticulaire avec cirrhose hépatique (Maladie de Wilson). *Presse méd.*, 12 juin 1920, n° 39, pp. 384-386.

- T. MATSUMURA. — Ueber die Hirn- und Leberveränderungen nach Injektion von Mangansalzen. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi*, 1933, t. 26, pp. 61-62.
- Histopathologische Untersuchungen über die Leberveränderungen bei postencephalitischem Parkinsonismus. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi*, 1933, t. 26, pp. 62-63.
- O. MEYER. — Dysplasie der Leber oder juvenile Zirrhose? *Virchows Arch. f. pathol. Anat.*, 1^{er} septembre 1910, t. 201, pp. 349-361.
- R. MEYER-BISCH et F. STERN. — Ueber Leberfunktionsstörungen bei epidemischer Encephalitis. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1923, t. 96, pp. 328-348.
- D. MISKOLCZY. — Wilsonsche Krankheit und Kleinhirn. *Arch. f. Psych.*, 1932, t. 97, pp. 27-63.
- P. NAYRAC. — Sur l'étiologie de la dégénérescence hépato-lenticulaire (A propos d'un nouveau cas). *Revue neurol.*, décembre 1923, pp. 504-508.
- Considérations nosologiques et pathogéniques sur la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Revue neurol.*, août 1924, pp. 151-164.
- Sobre ciertas sinergias patológicas entre el hígado y encéfalo. *Rev. argent. Neur.*, 1928, t. 2, pp. 502-519.
- Ch. OBERLING et A. KALLO. — Troubles circulatoires du foie consécutifs à des lésions expérimentales des noyaux gris centraux. *C. R. Soc. de Biol.*, 14 décembre 1929, t. 102, pp. 916-917.
- E. O'FLYNN et M.-D. CRITCHLEY. — The hepatic aspect of epidemic encephalitis. *The Lancet*, 26 décembre 1925, t. 209, pp. 1.329-1.331.
- S. OHMORI. — Leberfunktionsprüfung bei der sogenannten epidemischen Encephalitis (Typus B) und ihren Nachkrankheiten. *Okayama-Igakkai-Zasshi*, 1927, t. 39, pp. 570-585.
- P. OTTONELLO. — Funzionalità epatica nel parkinsonismo postencefalitico. *Diagnosi*, 1924, t. 4, p. 71.
- OUTEIRINO, ELEIZEGUI et L. JASO. — Investigaciones sobre el funcionalismo hepático y el recambio hidrocarbonado en los enfermos parkinsonianos post-encefalitos. *Los Progresos de la clínica*, septembre 1930, t. 38, pp. 697-703.
- E. PAPADATO. — Etude clinique et anatomique d'un cas de maladie de Wilson. *L'Encéphale*, janvier 1925, t. 20, pp. 14-26.
- L. PARACHU. — Síndrome encefalítico tardío tipo Wilson. *Rev. med. del Rosario*, novembre 1932, t. 22, pp. 917-928.
- G. PEDRINONI. — La funzionalità epatica nell'encefalite letargica. *Gazz. degli Osped.*, 12 avril 1925, t. 46, pp. 342-344.

- G. PÉLISSIER. — Syndrome wilsonien consécutif à la névraxite épidémique (Etude anatomique du foie et de l'encéphale). Contribution à l'étude de la dégénérescence mucoéthytaire de la névroglie. *Th. Montpellier*, 1924.
- J. PELNAR. — Contribution à l'étude de la maladie de Wilson. Réactions phasiques, ondulantes des fléchisseurs. *Revue neurol.*, juin 1925, pp. 1.050-1.054.
- U. PIERANTONI. — Cirrosi epatica in soggetto sofferente di cosiddetto parkinsonismo postencefalitico. *Riforma medica*, 1^{er} janvier 1923, t. 39, p. 18.
- L. PINES. — Klinisch-anatomischer Beitrag zur Frage des Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1929, t. 118, pp. 307-326.
- E. POLLAK. — Ueber experimentelle Encephalitis. *Arbeit. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Universität*, 1921, t. 23, n° 2, pp. 1-48.
- Zur Frage der Beziehungen von Leber- und Gehirnerkrankungen. *Arbeit. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Universität*, 1927, n°s 1-2, pp. 148-162.
- Lebererkrankung und Gehirn. Die Pathogenese der Wilsonschen Krankheit und Pseudosklerose. *Jahrb. f. Psych.*, 1930, t. 47, pp. 195-250.
- L. J. POLLOCK. — The pathology of the nervous system in a case of progressive lenticular degeneration. *Journ. of nerv. a. ment. dis.*, décembre 1917, t. 46, pp. 401-420.
- B.-I. RAPOPORT. — Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Leber und Gehirn (Experimentelle-morphologische Beobachtung). *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 126, pp. 473-483.
- G. RICKER. — Striatum und Skelettmuskulatur, Striatum Hypothalamus und Leber in der Wilsonsche Krankheit. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1932, t. 140, pp. 725-741.
- T. RIZZO. — Lesioni istopatologiche del fegato nell'encefalite epidemica, specialmente nelle forme croniche. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1924, t. 29, pp. 60-74.
- W. ROHRSCHEIDER. — Untersuchungen über den in der Hornhaut des Auges bei der hepatolenticulären Degeneration abgelagerten Farbstoff (Kayser-Fleischerscher Ring). *Arch. f. Augenheilk.*, 1934, t. 108, pp. 391-407.
- O. ROSSI. — Cirrosi epatica tipo Wilson in soggetto malato di sindrome cosiddetta parkinsonsimile consecutiva ad encefalite epidemica. *Atti del VI° Congresso della Società ital. di Neurologia*, 1923 (cité par DE LISI).
- R. ROTTER. — Beitrag zur Histopathologie und Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1927, t. 111, pp. 159-222.

- RUNGE et HAGEMANN. — Ueber Leberfunktionsstörungen beim akinetisch-hypertonischen Syndrom der Encephalitis epidemica. *Arch. f. Psych.*, 1925, t. 72, pp. 114-140.
- G. RYSTEDT. — Sur un cas de maladie de Wilson. *Acta med. scand.*, 1923, t. 59, pp. 377-384.
- H. SCHAEFFER. — Foie et système nerveux. *Rev. med. chir. mal. du foie*, mai-juin 1935, n° 3, pp. 190-211.
- G. SCHALTENBRAND. — Ueber einen Fall von Chorea mit Lebercirrhose. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, mai 1926, t. 91, pp. 174-218.
- L.-J. SCHARGORODSKY et M.-L. SCHEIMANN. — Leberfunktion- und Stoffwechselstörungen bei den chronischen Formen der epidemische Encephalitis. *Arch. f. Psych.*, 1927, t. 81, pp. 239-268 et 371-394 ; 1928, t. 83, pp. 621-663.
- H.-J. SCHERER. — Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber- und Gehirn-veränderungen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat.*, 1933, t. 288, pp. 333-345.
- SCHITTENHELM. — Demonstration zur Pseudosklerose und Wilsonsche Krankheit. *Klin. Wochenschr.*, 26 mars 1923, t. 2, p. 616.
- M. SCHMIDT. — Etudes sur la pathogénèse de la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Acta psychiatrica*, 1930, t. 5, pp. 163-165.
- A. SCHMINCKE. — Leberfunde bei Wilsonscher Krankheit. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1920, t. 57, pp. 352-358.
- G. SCHMORL. — Zur Kenntnis des Icterus neonatorum insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. *Verhandl. d. Deut. path. Gesellschaft*, 1903, t. 6, pp. 109-115.
- C. SCHNEIDER. — Beiträge zur Kenntnis der hepato-lentikulären Degeneration. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.*, 1932, t. 97, pp. 232-241.
- E. SCHNEIDER. — Torsionsspasmus, ein Symptomenkomplex der mit Lebercirrhose verbundenen progressiven Lentikulardegeneration (in besonderer Berücksichtigung des Leberbefundes). *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1920, t. 53, pp. 289-311).
- H. SCHOENEMANN. — Funktionsprüfungen innerer Organe, bei Folgezuständen nach Encephalitis epidemica. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1926, t. 105, pp. 175-181.
- W. SELETZKY. — Pseudosklerose, Wilsonsche Krankheit und Encephalitis chronica disseminata (C. Westphal, Strümpell, Wilson, A. Westphal). *Arch. f. Psych.*, 1926, t. 77, pp. 704-739.
- F. SILBERSTEIN. — Experimentelle Enzephalitisstudien. *Wien. klin. Wochenschr.*, 10 janvier 1924, t. 37, pp. 30-32.

- E. SJÖVALL. — Quelques problèmes concernant la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Acta path. et microb. scand.*, 1929, t. 6, p. 193-217.
- E. SJÖVALL et A. WALLGREN. — Some aspects of hepatolenticular degeneration and its pathogenesis. *Acta psych. et neurol.*, 1934, t. 9, pp. 435-464.
- G. SÖDERBERGH. — Eine semeiologische Studie über einen Fall extrapyramidalen Erkrankung (Wilson's Krankheit) bzw Pseudosklerose). *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1919, t. 64, pp. 52-74.
- A. SOUQUES. — Des fonctions du corps strié. A propos d'un cas de maladie de Wilson. *Revue neurol.*, août 1920, t. 27, pp. 785-792.
- R. SPAAR. — Ein Beitrag zur Pathologie des Zentralnervensystems bei akuter gelber Leberatrophie. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1924, t. 93, pp. 18-26.
- W. SPIELMEYER. — Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilson'schen Krankheit und der Pseudosklerose. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1920, t. 57, pp. 312-351.
- Die anatomische Krankheitsforschung am Beispiel einer Huntingtonschen Chorea mit Wilson'schem Symptomenbild. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1926, t. 101, pp. 701-728.
- H. STADLER. — Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1936, t. 154, pp. 626-657.
- R. STAHL. — Ueber Prüfungen der Leberfunktion beim striolentikulären Symptomenkomplex. *Klin. Wochenschr.*, 18 novembre 1922, t. 1, pp. 2.334-2.335.
- H. STEFAN. — Ein Beitrag zur Klinik und Aetiologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson mit Berücksichtigung der genealogischen Forschung. *Med. Welt.*, 25 mai 1935, t. 9, pp. 752-754.
- G. STERTZ. — Der extrapyramidale Symptomenkomplex (das dystonische Syndrom) und seine Bedeutung in der Neurologie. *Abhandlungen aus der Neurologie*, 1921, n° 11, pp. 1-96.
- W. STÖCKER. — Ein Fall von fortschreitender Lenticulardegeneration. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1913, t. 15, pp. 251-272.
- A. STRÜMPELL. — Ueber die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 3 mars 1898, t. 12, pp. 115-149.
- Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der sog. Pseudosklerose. *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 20 avril 1899, t. 14, pp. 348-355.

- Zur Kenntnis der sog. Pseudosklerose, der Wilsonschen Krankheit und verwandter Krankheitszustände (der amyotatische Symptomenkomplex). *Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1916, t. 54, pp. 207-258.
- Y. SUZUKI. — Ueber die sogenannte Chromatolyse der Nervenzellen beziehungsweise der Leberzellen. *Mitteil. über allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, 26 avril 1928, t. 4, pp. 181-206.
- L. SYLLABA. — Pseudo-sclérose de Westphal, cirrhose du foie à grosses nodosités, ascite, tumeur de la rate ; les ongles d'émail. *Revue neurol.*, juin 1925, pp. 1.054-1.056.
- A. TARSITANO. — La funzionalità epatica nelle sindromi parkinsoniane postencefalitiche. *Il Morgagni*, 1^{er} septembre 1929, t. 71, pp. 1869-1883.
- C. THOMALLA. — Ein Fall von Torsionsspasmus mit Sektionsbefund und seine Beziehungen zur Athétose double, Wilsonschen Krankheit und Pseudosklerose. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1918, t. 41, pp. 311-343.
- S.-A. TSCHUGUNOFF. — Zur Frage der pathologischen Anatomie und Pathogenese der Wilsonschen Krankheit. *Zeitschr. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1923, t. 86, pp. 506-532.
- C.-I. URECHIA. — Deux cas de pseudo-sclérose (Westphal-Strümpell). *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 décembre 1933, n° 33, pp. 1.578-1.582.
- J. URECHIA et N. RUSDEA. — Un cas de chorée chronique avec autopsie. *Revue neurol.*, mai 1923, t. 39, pp. 473-484.
- F. VIZIOLI. — Syndrome Wilsoniana atipica con spasmo di torsione anteriore. *Riv. di neurol.*, décembre 1931, t. 4, pp. 768-798.
- A. VOGT. — Untersuchungen über das Substrat des Descemetipigmenttriges bei Pseudosklerose. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1929, t. 82, pp. 433-449.
- Weitere Untersuchungen über die Argyrose des Auges bei Pseudosklerose. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1930, t. 85, pp. 1-14.
- O. WELTMANN. — Die Beziehungen zwischen Leber und Nervensystem. *Wien. med. Wochenschr.*, 18 juin 1927, t. 77, pp. 831-833.
- C. WESTPHAL. — Ueber eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch. f. Psych.*, 1883, t. 14, pp. 87-134.
- A. WESTPHAL et F. SIOLI. — Klinischer und anatomischer Beiträge zur Lehre von der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose (Wilsonschen Krankheit) insbesondere über Beziehungen derselben zur Encephalitis epidemica. *Arch. f. Psych.*, 1922, t. 66, pp. 747-781.

- K. WILLEMI. — Die Veränderungen in der Hirnrinde und in den Stammganglien nach experimenteller Leberschädigung. *Folia neuropathologica estoniana*, 1924, t. 2, pp. 109-142.
- E. WILLOCK. — La forme portale de la dégénérescence hépatolenticulaire. *Le Scalpel*, 31 janvier 1931, t. 84, pp. 137-148.
- S.-A.-K. WILSON. — Dégénération lenticulaire progressive, maladie nerveuse familiale associée à la cirrhose du foie. *Revue neurol.*, février 1912, t. 24, pp. 229-234.
- Progressive lenticular degeneration : a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain.*, 1912, t. 34, p. 295.
- La maladie de Wilson. In Questions neurologiques d'actualité, Paris, 1922. Masson, édit., p. 12.
- A. WIMMER. — Etudes sur les symptômes extra-pyramidaux. Pseudo-sclérose sans affection hépatique. *Revue neurol.*, décembre 1921, t. 37, pp. 1.206-1.216.
- W. VAN WOERKOM. — La cirrhose hépatique avec altérations dans les centres nerveux évoluant chez des sujets d'âge moyen. *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, 1914, t. 27, pp. 41-51.
- H.-M. ZIMMERMAN et H. YANNET. — Kernikterus, jaundice of nuclear masses of brain. *Am. journ. of dis. of Childr.*, avril 1933, t. 65, pp. 740-759.

V. — ACTION DU SYSTEME NERVEUX SUR DIVERS SYNDROMES HEPATIQUES

- BERTRAND. — Contribution à l'étude des relations des fonctions hépatiques avec le système nerveux central et le système vago-sympathique. *Maroc médical*, 15 mai 1928, n° 77, pp. 153-156.
- H. BIX. — Ueber zerebral bedingte Acetonurie. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 19 juin 1930, t. 43, pp. 778-780.
- H. BROCARD. — Lésions du parenchyme hépatique consécutives à l'injection de toxiques minéraux au voisinage du système neuro-végétatif abdominal. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 juin 1935, t. 119, pp. 841-843.
- A. CIMINATA. — Sulla terapia chirurgica dell'ittero grave intraepatico (epatogeno). *Il Policlinico* (sez. prat.), 6 mars 1933, t. 40, n° 10, pp. 363-372.
- C. DEFLANDRE. — Fonction adipopexique du foie dans la série animale. *Th. Doctorat es sciences*, Paris 1903.
- F. ERBEN et H. VON HASSELBACH. — Ein Beitrag zur Frage des Einflusses des Nervensystems auf die Verfettung der Leber bei Phosphor- bzw. Phloridzinvergiftung. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1931, t. 75, pp. 146-166.

- H. JUNGHANS. — Wirkung der Splanchnicusdurchschneidung auf die Enterokokkeninfektion der Leber. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 4 juin 1934, t. 93, pp. 393-396.
- H. KLINK. — Wirkungen der Splanchnicidurchschneidung, insbesondere die Enterokokkeninfektion der Leber. *Zeitschr. f. d. g. exper. Med.*, 1932, t. 82, pp. 425-444.
- M. LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique. Paris, 1924. Alcan, édit.
- A. LOEWY et J. MOSONYI. — Ueber den Einfluss des zentralen Nervensystems auf die Verfettung der Leber bei unter Luftverdünnung gehaltenen Tieren. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1928, t. 218, pp. 285-290.
- J.-S. MACLESTER. — Psychic and emotional factors in their relation to disorders of the digestive tract. *Journ. of the Am. med. Assoc.*, 24 septembre 1927, t. 89, p. 1.019.
- E. MARCHIAFAVA. — L'ittero letale « ex emotione ». *Il Policlinico (sez. prat.)*, 30 novembre 1931, t. 38, 1.771-1.776.
- E. MILL. — Ueber die anämische Lipämie. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1930, t. 224, pp. 304-314.
- P.-E. MORHARDT. — Les facteurs psychiques et émotifs des affections organiques. *Presse méd.*, 29 février 1928, n° 17, pp. 260-262.
- P. POTAIN. — De l'ictère émotif. *Union médicale*, 21 juin 1894, t. 57, pp. 837-840 ; *Semaine médicale*, 22 août 1894, pp. 381-382.
- Ch. RICHET FILS, A. JACQUELIN et F. JOLY. — Manifestations hépatiques au cours d'états encéphalo-méningés. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 16 octobre 1931, n° 27, pp. 1.528-1.534.
- G. RICKER. — Pathologie als Naturwissenschaft-Relationspathologie. Berlin, 1924. Springer, édit.
- G. ROSENFELD. — Die Beziehungen von Phloridzin und Insulin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, t. 157, pp. 149-153.
- A. ROSIN. — Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol.*, 1928, t. 80, pp. 622-639.
- B SAAD. — Le syndrome gastro-entéro-hépatonerveux. *Monde médical*, 1^{er} mai 1936, n° 882, pp. 701-703.
- K. TSUDA. — Einfluss von Thyroxin und Adrenalin auf den Fettbestand phosphor- und chloroformvergifteter Tiere. *Tohoku Journ. of exper. med.*, 31 janvier 1935, t. 25, pp. 80-96.
- E. WERTHEIMER. — Stoffwechselregulationen. Regulation des Fettstoffwechsels. Die zentral Regulierung der Fettmobilisierung. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1926, t. 213, pp. 262-279.

- Stoffwechselregulationen. Der nervöse und inkretorische Einfluss auf die Umwandlung von Fett in der Leber. *Pflügers Arch. f. d. g. Physiol.*, 1926, t. 213, pp. 287-297.
- Ueber die Fettwanderung. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1931, t. 160, pp. 177-188.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	1
<i>Chapitre Premier. — ANATOMIE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE..</i>	5
A) Anatomie macroscopique des nerfs du foie.....	6
B) Anatomie microscopique des nerfs du foie.....	11
<i>Chapitre II. — PHYSIOLOGIE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE....</i>	17
A) Action vaso-motrice de l'innervation hépatique.....	19
B) Action de l'innervation hépatique sur le fonctionnement du foie.	31
I. — Action de l'innervation hépatique sur la fonction sucrée du foie.	32
II. — Action de l'innervation hépatique sur la fonction azoïque du foie.	76
III. — Action de l'innervation hépatique sur la fonction biliaire du foie	82
IV. — Action de l'innervation hépatique sur diverses fonctions du foie	91
V. — Action de l'innervation hépatique sur le compor- tement histologique du foie	96
VI. — Conclusion.	101
<i>Chapitre III. — PATHOLOGIE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE....</i>	109
A) Syndromes hépato-striés.	110
I. — La dégénérescence hépato-lenticulaire	111
II. — Lésions hépatiques observées au cours de syn- dromes striés divers	135
III. — Conclusion.	140
B) Syndromes hépatiques divers d'origine nerveuse.....	141

C) Rôle du système nerveux dans la pathogénèse des hépatites.	143
I. — Infections microbiennes du foie	144
II. — Hépatites graisseuses	146
 <i>Chapitre IV. — RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE RÔLE DE L'INNERVATION HÉPATIQUE DANS LA PATHOGENIE DES HÉ- PATITES EXPÉRIMENTALES.</i>	 153
A) Technique expérimentale	154
B) Résultats expérimentaux.	165
I. — Injections d'huile phosphorée	166
II. — Injections d'alcool.	187
III. — Injections de chloroforme.	211
IV. — Injections de plomb	218
V. — Injections d'arsenic.	221
VI. — Injections de toxine diphtérique.	224
VII. — Injections de substances diverses	226
VIII. — Action mécanique sur les nerfs.	230
C) Interprétation des résultats	232
D) Application des données expérimentales à la pathogénie de certaines hépatites observées chez l'homme.	242
 CONCLUSIONS.	 247
 BIBLIOGRAPHIE.	 253



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



